

Universidade de Lisboa  
Faculdade de Ciências  
Departamento de Química e Bioquímica



# **Síntese de novos compostos organometálicos de Fe(II): Estudos das suas potencialidades como agentes anticancerígenos**

**Ana Cristina Teixeira Martins Gonçalves**

Dissertação

Mestrado de Química Inorgânica Biomédica

2012



“Quando alguém  
quer alguma coisa,  
todo o Universo  
conspira para que  
possa realizá-la.”

*Paulo Coelho*, in *O Alquimista*(1988)



## **Agradecimentos**

Em primeiríssimo lugar quero agradecer à Doutora Helena Garcia por me ter dado novamente a oportunidade de realizar o trabalho experimental no seu laboratório, por todo o apoio que sempre me prestou e, acima de tudo, pelo optimismo com que me fez seguir em frente.

À Doutora Paula Robalo pela simpatia com que sempre me recebeu na Voltametria Cíclica e por toda a ajuda que me disponibilizou quando os compostos não eram simpáticos para o Ferroceno.

À Doutora Fernanda Marujo pelos estudos citotóxicos e pela sua boa disposição permanente, que motiva qualquer pessoa.

À Doutora Isabel Tomaz por toda a ajuda que me deu nos estudos por Fluorescência e pelos conhecimentos que me transmitiu.

Ao Doutor Fernando Avecilla pelos estudos de difracção de raios-x.

Aos meus colegas de laboratório, Tiago Silva pelas pausas para café que mesmo sem falarmos muito me aliviaram a cabeça muitas vezes, Tânia Morais pelas ideias partilhadas para o trabalho experimental e Filipa Santos pela ajuda preliminar para os testes de Fluorescência. À Andreia Valente pela ajuda que me deu em montagens experimentais às quais não estava habituada. À Cristina Matos pela paciência que teve para me ajudar a entender a Fluorescência e respectivo tratamento de dados. À Ana Santos, colega e amiga, que me apoiou mais que tudo neste ano, por toda a ajuda que me deu quando mais precisei, pela calma que manteve sempre que me ouviu “bufar” mesmo estando mais nervosa que eu, pelas conversas sobre trabalho e privadas que tivemos e que me ajudaram muito, pela paciência que teve para me explicar a mesma coisa “mil vezes” e de “mil e uma” formas diferentes até eu entender...

Agradeço também à minha família que me apoiou, depositou toda a confiança em mim e acreditou sempre que eu ia conseguir passar mais esta fase da minha vida, cumprindo este objectivo com sucesso.

Quero deixar um agradecimento aos meus amigos também que, apesar de ter andado afastada, sabem que eu nunca me esqueço deles, Bruno Costa, Susana Silva, Cátia Flores (agora Santos), Pedro Azevedo e Liliana Moura. Mais recentemente também à Ana Cruz, Pedro Costa, Marta Mourão, Sónia Girante e Milene Costa pela frontalidade que existe na nossa amizade e porque são pessoas que eu quero manter na minha vida.

Por último mas não menos importante quero agradecer ao Hugo Nascimento, namorado e amigo, pelas conversas mais sérias, pelo apoio que sempre me deu quando estive mais em baixo, pelos ensinamentos sobre a vida que me tem transmitido, pelos finais de dia de trabalho relaxantes, pelo carinho e dedicação incondicional que tem demonstrado. Acima de tudo por ser meu AMIGO e alguém que eu nunca vou esquecer independentemente do que aconteça.

Obrigada a todos e por tudo!

*Ana Cristina Gonçalves*



## Resumo

O principal objectivo deste trabalho era a síntese e caracterização de novos compostos de ferro com potenciais aplicações terapêuticas no tratamento do cancro. Nesse contexto sintetizaram-se cinco novos compostos com o fragmento  $\{(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)\text{Fe(II)}\}$ , de estrutura em banco de piano e englobando na sua esfera de coordenação uma fosfina bidentada (dppe).

Os complexos sintetizados têm a fórmula geral  $[\text{FeCpDppeL}]$  em que L é um ligando heterocíclico azotado.

Os compostos foram caracterizados por NMR ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}$  e  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ), IV, UV-Vis, Análises Elementares (%H, C, N e S), Voltametria Cíclica e, sempre que possível, Difracção de Raios-X.

O seu potencial anticancerígeno foi avaliado em ensaios *in vitro* em linhas celulares tumorais humanas.

Para o complexo de ferro com melhor actividade foram efectuados estudos preliminares por espectroscopia de fluorescência, tendo sido verificada interacção entre a proteína e o complexo.

Este trabalho abre caminho para os estudos das potencialidades dos monociclopentadienilos de ferro como agentes antitumorais.





## Abstract

The main purpose of this work was synthesized and characterized new iron complexes with potential applications in cancer treatment.

Five new compounds have been synthesized containing the fragment  $\{(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)\text{Fe(II)}\}$ , with piano stool structure with dppe in his coordination ring.

$[\text{FeCpDppeL}]$  is the general formula of these complexes, where L is a nitrogen heterocycle ligand.

These compounds were characterized by NMR ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}$  e  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ), Infrared spectroscopy, Ultraviolet-visible spectroscopy, Elemental Analysis (%H, C, N e S), Cyclic Voltammetry and, when possible, X Ray Diffraction.

Their antitumoral activity was evaluated by *in vitro* essays with human tumoral cell lines.

The most promising complex was studied by fluorescence spectroscopy and a complex-protein interaction has been observed.

This work is an initial step to the studies of monocyclopentadienyl iron as antitumoral agents.



## **Palavras-Chave**

Complexos de Ferro (II)

Complexos de Ruténio (II)

Ciclopentadienilo

Heterociclos azotados

Espectroscopia de Emissão de Fluorescência

## **Keywords**

Iron (II) complexes

Ruthenium (II) complexes

Cyclopentadienyl

Nitrogen heterocycles

Fluorescence Emission Spectroscopy

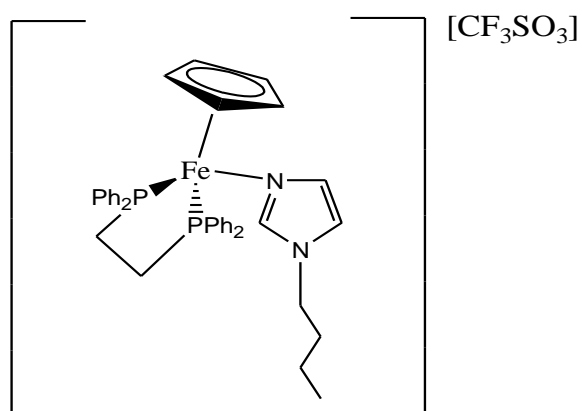


## Índice Remissivo

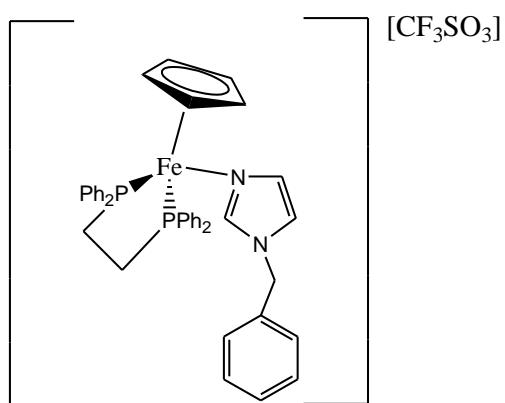
Agradecimentos .....	iii
Resumo.....	v
Abstract .....	vii
Palavras-Chave .....	ix
Keywords .....	ix
Índice de Complexos .....	xiii
Índice de Figuras .....	xxv
Índice de Esquemas .....	xxix
Índice de Tabelas .....	xx
Simbologia e Abreviaturas.....	xxi
Capítulo 1 .....	xxiii
1. Introdução .....	1
1.1 Metais nos seres humanos .....	1
1.2 Os metais e a quimioterapia .....	1
1.3 Compostos de Ruténio .....	3
1.4 Mecanismo de “activação por redução” <sup>4</sup> .....	6
1.5 Famílias de compostos de ruténio com propriedades anticancerígenas .....	7
1.6 Compostos de Ferro .....	11
1.7 Enquadramento do presente trabalho .....	12
Capítulo 2 .....	16
2. Síntese e caracterização dos complexos de Ferro(II) .....	17
2.1 Introdução.....	17
2.2 Descrição geral das metodologias das sínteses .....	18
2.3 Síntese dos complexos de Fe(II) .....	18
2.4 Caracterização espectroscópica dos complexos .....	32
Capítulo 3 .....	49
3. Avaliação da actividade biológica .....	51
3.1 Albumina do soro humano (HSA) <sup>17</sup> .....	51
3.2. Espectroscopia de fluorescência .....	52
3.2.1 O fenómeno físico .....	52
3.2.2 Extinção de fluorescência ( <i>quenching</i> ) .....	54

3.2.3 A fluorescência e a albumina .....	54
3.3 Estudos citotóxicos.....	56
Capítulo 4 .....	61
4.1 Conclusões e Perspectivas.....	63
Capítulo 5 .....	65
5. Descrição Experimental .....	67
5.1 Considerações Gerais .....	67
5.2 Solventes.....	67
5.3 Caracterização Espectroscópica .....	67
5.4 Voltametria Cíclica.....	68
5.5 Espectroscopia de Emissão de Fluorescência .....	68
5.6 Síntese e caracterização do composto de partida de Ferro(II) .....	69
5.7 Síntese de caracterização dos complexos.....	70
Referências Bibliográficas .....	73
Anexos.....	79
Anexo I.....	II
I.I. Numeração dos átomos dos ligandos.....	II
Anexo II.....	III
II.I Espectroscopia de $^1\text{H}$ -NMR .....	III
II.II Espectroscopia de $^{13}\text{C}$ -NMR .....	V
II.III Espectroscopia de $^{31}\text{P}$ -NMR .....	VIII
II.IV Espectroscopia de IV .....	X
II.V Espectroscopia de UV-vis.....	XIII
Anexo III.....	XVI
III.I Difrração de Raios-X.....	XVI

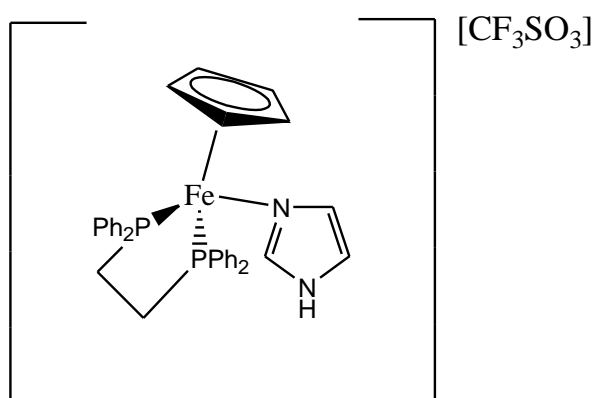
## Índice de Complexos



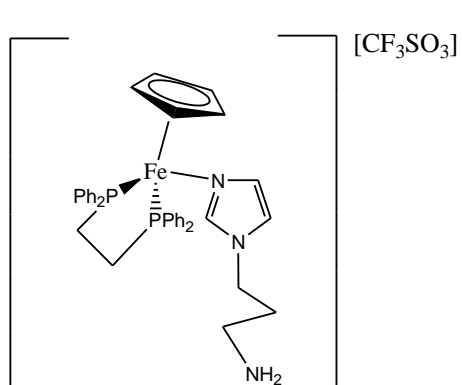
Complexo I



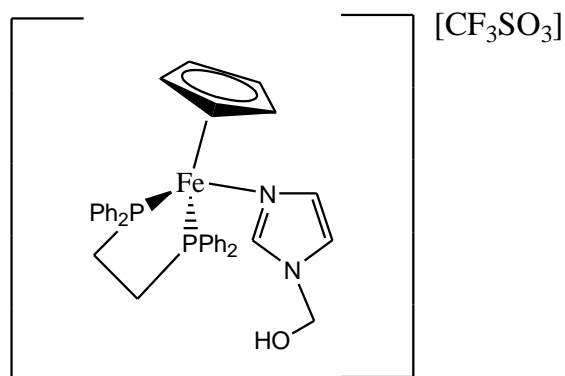
Complexo II



Complexo III



Complexo IV



Complexo V





## Índice de Figuras

**Figura 1.2.1** – Princípios activos de potenciais fármacos para a terapia do cancro, da esquerda para a direita: Carboplatina, Nedaplatina e Oxaliplatina

**Figura 1.3.1** – Compostos em estudos clínicos para aplicações em quimioterapia; à esquerda NAMI-A e à direita KP1019

**Figura 1.3.2** – Mecanismo celular de acção proposto para o KP1019

**Figura 1.3.3** – Representação do tratamento selectivo das metástases pelo NAMI-A. Fraca remoção no tumor primário, remoção quase total das metástases

**Figura 1.5.1.1** – Estrutura do complexo  $\text{Ru}(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)(\text{metronidazolo})$

**Figura 1.5.1.2** – Estrutura do RAPTA-C

**Figura 1.5.2.1** – Estrutura da *Staurosporina*

**Figura 1.5.2.2** – Família de compostos sintetizados no grupo de Química Organometálica (CCMM/FCUL)

**Figura 1.5.2.3** – Estrutura do TM34 ( $[\text{RuCpPPh}_3(\text{bipy})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$ )

**Figura 1.6.1** – Estruturas do Tamoxifeno (esquerda) e Ferrocifeno (direita)

**Figura 1.7.1** – Complexos de Ruténio sintetizados no Laboratório de Química Organometálica da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa com estudos antiproliferativos promissores

**Figura 1.7.2** – Esquema geral dos complexos sintetizados no âmbito desta tese

**Figura 2.3.1** – Estrutura cristalográfica do complexo  $[\text{FeCpDppe}(1\text{-BI})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$

**Figura 2.3.2** – Espectro de COSY do complexo  $[\text{FeCpDppe}(1\text{-BI})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  em  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$

**Figura 2.3.3** – Espectro de HMQC do complexo  $[\text{FeCpDppe}(1\text{-BI})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  em  $((\text{CD}_3)_2\text{CO})$

**Figura 2.3.4** – Espectro de COSY do complexo  $[\text{FeCpDppe}(\text{BIZ})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  em  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$

**Figura 2.3.5** – Espectro de HMQC do complexo  $[\text{FeCpDppe}(\text{BIZ})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  em  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$

**Figura 2.3.6** – Estrutura cristalográfica do complexo  $[\text{FeCpDppe}(\text{IMZ})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$

**Figura 2.3.7** – Espectro de COSY do complexo  $[\text{FeCpDppe}(\text{IMZ})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  em  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$

**Figura 2.3.8** – Espectro de HMQC do complexo  $[\text{FeCpDppe}(\text{IMZ})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  em  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$

**Figura 2.3.9** – Espectro de COSY do complexo  $[\text{FeCpDppe}(\text{API})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  em  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$

**Figura 2.3.10** – Espectro de HMQC do complexo  $[\text{FeCpDppe}(\text{API})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  em  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$

**Figura 2.3.11** – Estrutura cristalográfica do complexo  $[\text{FeCpDppe}(\text{HMI})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$

**Figura 2.3.12** – Espectro de COSY do complexo  $[\text{FeCpDppe}(\text{HMI})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  em  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$

**Figura 2.3.13** – Espectro de HMQC do complexo  $[\text{FeCpDppe}(\text{HMI})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  em  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$

**Figura 2.4.7.2** – Comparação dos voltamogramas dos compostos  $[\text{FeCp}(\text{dppe})(\text{L})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  ( $\text{L}_1\text{-L}_5$ ) em diclorometano mostrando a tendência observada

**Figura 2.4.7.3** – Comparação dos voltamogramas dos compostos  $[\text{FeCp}(\text{dppe})(\text{L})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  ( $\text{L}_1\text{-L}_5$ ) em acetonitrilo mostrando a tendência observada

**Figura 2.4.7.1.1** – Voltamogramas do ligando 1-butilimidazolo em diclorometano (à esquerda) e em acetonitrilo (à direita)

**Figura 2.4.7.1.2** – Voltamograma do complexo  $[\text{FeCpDppe}(1\text{-BI})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$ , em diclorometano, na gama de potenciais -1.7 a 1.8V para  $v = 200 \text{ mV/s}$ . A tracejado mostra-se a reversibilidade do processo redox  $\text{Fe}(\text{II})/\text{Fe}(\text{III})$

**Figura 2.4.7.1.3** – Voltamogramas do complexo  $[\text{FeCpDppe}(1\text{-BI})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  para diferentes velocidades de varrimento

**Figura 2.4.7.1.4** – Voltamograma do complexo  $[\text{FeCpDppe}(1\text{-BI})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$ , em acetonitrilo, para uma velocidade de varrimento de  $200 \text{ mV/s}$  mostrando a reversibilidade do processo redox  $\text{Fe}^{\text{II}}/\text{Fe}^{\text{III}}$  (tracejado)

**Figura 2.4.7.1.5** – Voltamograma do composto  $[\text{FeCpDppe}(1\text{-BI})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  (azul) e do complexo  $[\text{FeCp}(\text{dppe})(\text{NCMe})]^+$  (vermelho) para  $v = 200 \text{ mV/s}$ , em acetonitrilo

**Figura 2.4.7.1.6** – Voltamograma do complexo  $[\text{FeCpDppe}(1\text{-BI})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  para diferentes velocidades de varrimento, em acetonitrilo

**Figura 2.4.7.2.1** – Voltamogramas do ligando 2 em diclorometano (à direita) e em acetonitrilo (à esquerda),  $v = 200 \text{ mV/s}$

**Figura 2.4.7.2.2** – Voltamograma do complexo  $[\text{FeCpDppe}(\text{BIZ})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  em diclorometano para uma velocidade de varrimento de  $200 \text{ mV/s}$

**Figura 2.4.7.2.3** – Voltamograma do complexo  $[\text{FeCpDppe}(\text{BIZ})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  em acetonitrilo para uma velocidade de varrimento de  $200 \text{ mV/s}$

**Figura 2.4.7.2.4** – Voltamograma do complexo  $[\text{FeCpDppe}(\text{BIZ})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  em acetonitrilo para diferentes velocidades de varrimento

**Figura 2.4.7.3.1** – Voltamograma do ligando imidazolo em acetonitrilo

**Figura 2.4.7.3.2** – Voltamograma do complexo  $[\text{FeCpDppe}(\text{API})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  em diclorometano para uma velocidade de varrimento de 200mV/s

**Figura 2.4.7.3.3** – Voltamograma do complexo  $[\text{FeCpDppe}(\text{API})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  em diclorometano para várias velocidades de varrimento

**Figura 2.4.7.3.4** – Voltamograma do complexo  $[\text{FeCpDppe}(\text{API})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  em acetonitrilo para uma velocidade de varrimento de 200mV/s

**Figura 2.4.7.3.5** – Voltamograma do complexo  $[\text{FeCpDppe}(\text{API})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  em acetonitrilo para várias velocidades de varrimento

**Figura 2.4.7.4.1** – Voltamograma do complexo  $[\text{FeCpDppe}(\text{API})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  em diclorometano para uma velocidade de varrimento de 200mV/s

**Figura 2.4.7.4.2** – Voltamograma do complexo  $[\text{FeCpDppe}(\text{API})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  em diclorometano para várias velocidades de varrimento

**Figura 2.4.7.4.3** – Voltamograma do complexo  $[\text{FeCpDppe}(\text{API})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  em acetonitrilo para uma velocidade de varrimento de 200mV/s

**Figura 2.4.7.4.4** – Voltamograma do complexo  $[\text{FeCpDppe}(\text{API})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  inicial (preto) e ao fim de algum tempo (azul tracejado) e do complexo  $[\text{FeCp}(\text{dppe})(\text{NCMe})]^+$  (vermelho tracejado) para  $v=200$  mV/s

**Figura 2.4.7.4.5** – Voltamograma do complexo  $[\text{FeCpDppe}(\text{API})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  em acetonitrilo para diferentes velocidades de varrimento

**Figura 2.4.7.5.1** – Voltamograma do complexo  $[\text{FeCpDppe}(\text{HMI})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  em diclorometano a 200mV/s

**Figura 2.4.7.5.2** – Voltamograma do complexo  $[\text{FeCpDppe}(\text{HMI})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  em diclorometano para várias velocidades de varrimento

**Figura 2.4.7.5.3** – Voltamograma do complexo  $[\text{FeCpDppe}(\text{HMI})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  em acetonitrilo a 200mV/s

**Figura 2.4.7.5.4** – Voltamograma do complexo  $[\text{FeCpDppe}(\text{HMI})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  em acetonitrilo para várias velocidades de varrimento

**Figura 3.1.1** - Estrutura cristalográfica da HSA. Cada domínio e sub-domínio estão representados com uma cor diferente

**Figura 3.2.1.1** – Diagrama de *Jabloński* com extinção de fluorescência colisional e transferência de energia (FRET). O símbolo  $\Sigma k_i$  é usado para representar os caminhos não-radiativos para o estado fundamental à parte da extinção e do FRET

**Figura 3.3.1** – Curvas dose-resposta dos complexos  $[\text{FeCpDppe}(\text{Pyd})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  (TM5),  $[\text{FeCpDppe}(\text{1-BI})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  ( $\text{FeL}_1$ ),  $[\text{FeCpDppe}(\text{BIZ})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  ( $\text{FeL}_2$ ) e  $[\text{FeCpDppe}(\text{IMZ})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  ( $\text{FeL}_3$ ) para a linha celular tumoral do ovário

**Figura 3.3.2** – Curvas dose-resposta dos complexos  $[\text{FeCpDppe}(\text{Pyd})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  (TM5),  $[\text{FeCpDppe}(\text{1-BI})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  ( $\text{FeL}_1$ ),  $[\text{FeCpDppe}(\text{BIZ})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  ( $\text{FeL}_2$ ) e  $[\text{FeCpDppe}(\text{IMZ})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  ( $\text{FeL}_3$ ) para a linha celular tumoral da mama

**Figura 3.3.3** – Curvas dose-resposta dos complexos  $[\text{FeCpDppe}(\text{Pyd})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  (TM5),  $[\text{FeCpDppe}(1\text{-BI})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  ( $\text{FeL}_1$ ),  $[\text{FeCpDppe}(\text{BIZ})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  ( $\text{FeL}_2$ ) e  $[\text{FeCpDppe}(\text{IMZ})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  ( $\text{FeL}_3$ ) para a linha celular tumoral da cervical

## Índice de Esquemas

**Esquema 2.2.1** – Esquema geral da síntese dos complexos (L = Ligando; P – P = Dppe)

**Esquema 2.3.1** – Esquema da síntese do complexo [FeCpDppe(1-BI)][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>]

**Esquema 2.3.2** – Esquema da síntese do complexo [FeCpDppe(BIZ)][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>]

**Esquema 2.3.3** – Esquema da síntese do complexo [FeCpDppe(IMZ)][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>]

**Esquema 2.3.4** – Esquema da síntese do complexo [FeCpDppe(API)][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>]

**Esquema 2.3.5** – Esquema da síntese do complexo [FeCpDppe(HMI)][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>]

## Índice de Tabelas

**Tabela 1.5.2.1** – Comparação dos valores de IC<sub>50</sub> de um complexo sintetizado no grupo de Química Organometálica (CCMM/FCUL) com os valores da cisplatina, na linha celular HL-60 (linha celular da leucemia)

**Tabela 2.3.1** – Valores teóricos e experimentais das percentagens de carbono, hidrogénio, azoto e enxofre para o complexo I

**Tabela 2.3.2** – Valores teóricos e experimentais das percentagens de carbono, hidrogénio, azoto e enxofre para o complexo II

**Tabela 2.3.3** – Valores teóricos e experimentais das percentagens de carbono, hidrogénio, azoto e enxofre para o complexo III

**Tabela 2.3.4** – Valores teóricos e experimentais das percentagens de carbono, hidrogénio, azoto e enxofre para o complexo IV

**Tabela 2.3.5** – Valores teóricos e experimentais das percentagens de carbono, hidrogénio, azoto e enxofre para o complexo V

**Tabela 2.3.6** – Desvios químicos dos espectros de <sup>1</sup>H-NMR do composto de partida, dos ligandos e dos complexos sintetizados

**Tabela 2.4.6.1** – Dados de UV-vis para os complexos, ligandos e composto de partida de ferro

**Tabela 2.4.7.1** – Comparação dos dados electroquímicos dos compostos [CpFe(dppe)(L)][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>] (L=L<sub>1</sub>-L<sub>5</sub>) em diclorometano a v= 200 mV/s

**Tabela 2.4.7.2** - Comparação dos dados electroquímicos dos compostos [CpFe(dppe)(L)][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>] (L=L<sub>1</sub>-L<sub>5</sub>) em acetonitrilo v= 200 mV/s

**Tabela 2.4.8.1** – Dados cristalográficos dos complexos I e V

**Tabela 3.3.1** – Concentrações dos compostos para as quais é inibida a actividade de 50% da população em linhas de células tumorais do ovário (A2780), da mama (MCF7) e da cervical (HeLa) (TM5 = [FeCpDppe(Pyr)][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>], Pyr = Piridazina)

## Simbologia e Abreviaturas

ACN	Acetonitrilo
API	1-(3-Aminopropil)imidazole
BIZ	1-Benzilimidazole
Cp	$\eta^5$ -ciclopentadienilo
COSY nuclear	Espectroscopia de correlação próton-próton de ressonância magnética nuclear
$\delta$	Modo de vibração de deformação (IV)
<i>d</i>	Dubleto (RMN)
<i>dd</i>	Dubleto de dubleto (RMN)
DCM	Diclorometano
Dppe	1,2-Bis(difenilfosfino)etano
f	Banda de intensidade fraca (IV)
F	Banda de intensidade forte (IV)
FeCpDppeI	Precursor de Ferro (II)
FeL <sub>1</sub>	Complexo [FeCpDppe(1-Butilimidazolo)][CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> ]
FeL <sub>2</sub>	Complexo [FeCpDppe(1-Benzilimidazolo)][CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> ]
FeL <sub>3</sub>	Complexo [FeCpDppe(Imidazolo)][CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> ]
FeL <sub>4</sub>	Complexo [FeCpDppe(1-(3-Aminopropil)imidazolo)][CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> ]
FeL <sub>5</sub>	Complexo [FeCpDppe(4(5)-Hidroximetilimidazolo)][CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> ]
HMBC	Espectroscopia de correlação próton-carbono de acoplamento directo de ressonância magnética nuclear
HMI	4-(5)-(Hidroximetil)imidazole
HMQC	Espectroscopia de correlação próton-carbono de acoplamento de duas a quatro ligações de ressonância magnética nuclear
IMZ	Imidazole
IV	Espectroscopia vibracional de infravermelho

L	Ligando
m	Banda de intensidade média (IV)
<i>m</i>	Multiplete (RMN)
M	Metal
mf	Banda de intensidade muito fraca (IV)
mF	Banda de intensidade muito forte (IV)
v	Modo de vibração de elongação (IV)
o	Ombro (UV)
Pyd	Piridazina
NMR <sup>1</sup> H	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de protão
NMR <sup>13</sup> C	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de carbono
NMR <sup>31</sup> P	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de fósforo
<i>s</i>	Singuleto (RMN)
TMS	Tetrametilsilano
<i>t</i>	Triplete (RMN)
UV-vis	Espectroscopia electrónica de ultravioleta-visível
1-BI	1-Butilimidazole



## Capítulo 1

### Introdução

---



# Capítulo 1

## 1.Introdução

### 1.1 Metais nos seres humanos

O organismo humano contém iões metálicos que são essenciais para o seu bom funcionamento. Sabe-se que tanto o défice como o excesso destes são altamente prejudiciais para a saúde. Um caso bem conhecido é o do zinco. A falta deste metal provoca inúmeros problemas, tal como a inibição da acção da insulina que metaboliza os açúcares no organismo<sup>1</sup>. Em excesso todos os metais pesados são tóxicos para o organismo, devido à sua fraca capacidade de eliminação.

Os metais vão-se acumulando silenciosamente no organismo e vão provocando lesões celulares que se vão expandindo ao nível dos tecidos e posteriormente dos órgãos. Para além disso os metais pesados aumentam a quantidade de ROS (espécies reactivas de oxigénio) no organismo, o que se pode traduzir pela progressão de doenças degenerativas. Alguns efeitos secundários associados aos metais pesados são para o alumínio perda de memória, para o mercúrio depressão, para o níquel enxaquecas periódicas, para o cádmio dores musculares, etc.

Apesar dos riscos, já há muitos anos que foram descobertos os benefícios dos metais na medicina. Já os Egípcios usavam o cobre para esterilizar água 3000 anos antes de Cristo, o ouro era empregue no fabrico de medicamentos na Arábia e na China há 3500 anos. Medicamentos à base de ferro eram usados no Egipto 1500 anos antes de Cristo e já no século XVI o médico suíço Theophrastus Paracelsus desenvolvia e usava medicamentos contendo mercúrio. No entanto, só de há cerca de 100 anos para cá as propriedades medicinais dos compostos inorgânicos começaram a ser investigadas de forma racional, com a aplicação de compostos de ouro no tratamento da tuberculose. A química inorgânica médica teve as suas origens com Paul Ehrlich. Este foi o fundador da quimioterapia e introduziu as primeiras ideias sobre as relações estrutura-actividade e o conceito de índice terapêutico<sup>2</sup>.

### 1.2 Os metais e a quimioterapia

Quimioterapia refere-se ao tratamento de doenças através de substâncias químicas que afectam o funcionamento celular. Os agentes quimioterápicos podem ser usados no tratamento de cancro, de doenças auto-imunes, como a esclerose múltipla, e ainda como supressores de rejeições em transplantes (imunossupressores)<sup>3</sup>.

Existem vários tipos de quimioterapia, a poliquimioterapia que se baseia na associação de vários agentes citotóxicos que actuam por mecanismos diferentes, com a finalidade de diminuir a dose de cada fármaco; a quimioterapia adjuvante que é aquela que se

administra após um tratamento inicial, como a cirurgia, para diminuir a incidência de disseminação; a quimioterapia neoadjuvante ou de indução que se inicia antes de qualquer tratamento cirúrgico ou de radioterapia, para avaliar a efectividade *in vivo* do tratamento; e a radioquimioterapia concomitante que tem a finalidade de potenciar os efeitos da radiação ou de actuar com ela, optimizando o efeito local da radiação<sup>3</sup>.

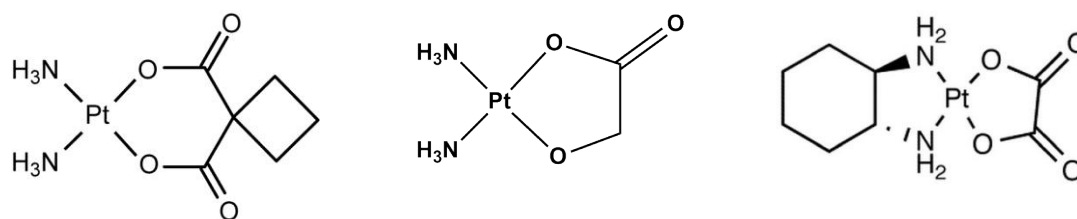
Existem também vários tipos de medicamentos quimioterapêuticos, tais como os agentes alquilantes, que são aqueles que adicionam um grupo alquilo a grupos electronegativos do DNA, parando a sua síntese, um exemplo bem conhecido é a Cisplatina; os antimetabolitos, que competem com os metabolitos de forma a inibir a função normal da célula, incluindo a divisão celular, por exemplo o 5-Fluorouracilo que é usado no cancro colo-rectal; os inibidores mitóticos que actuam como imunossuppressores, como a Vimblastina; os antibióticos antitumorais, que inibem e combatem o desenvolvimento do tumor, como a Doxorrubicina; e os inibidores da topoisomerase, que interferem na replicação e na transcrição do DNA, como a Irinotecana<sup>3</sup>.

Como disse o médico Theophrastus Paracelsus, *“Todas as substâncias são venenos. O que diferencia um medicamento de um veneno é a dose.”*<sup>2</sup>. Assim, com o avanço do conhecimento sobre a terceira doença mais mortífera do mundo tem-se intensificado a pesquisa de compostos que sejam efectivos na sua cura. A exploração de compostos metálicos cresceu rapidamente com a descoberta serendipidiosa em 1965 da actividade antiproliferativa da cisplatina por Rosenberg. Esta tem sido usada em 50-70% dos cancros, principalmente testiculares e ováricos.

O seu mecanismo de acção proposto tem a ver com a ligação da mesma ao DNA, formando aductos por ligações inter e intracadeias que induzem alterações estruturais neste. Estas modificações inibem os mecanismos de transcrição e replicação do DNA, induzindo a apoptose. Contudo este é apenas um mecanismo proposto e não há certezas deste modo de actuação. Para além disso são bem conhecidos os seus efeitos secundários (nefrotoxicidade, neurotoxicidade e ototoxicidade) e por esse motivo tem sido usada como fármaco de combinação, ou seja, é administrada em conjunto com outros fármacos que reduzem os seus efeitos adversos<sup>4</sup>.

Outra das desvantagens do uso da cisplatina é o desenvolvimento de resistência celular ao tratamento prolongado. Esta resistência pode ser de várias naturezas como por exemplo menor passagem através da membrana celular, reparação aumentada do DNA por acção de enzimas específicas, dispersão da cisplatina para outros alvos.

Inicialmente a investigação focou-se em fármacos mantendo o mesmo centro metálico e, assim, três novos compostos entraram em estudo clínico, a carboplatina, a nedaplatina e a oxaliplatina. Os dois primeiros têm perfil farmacológico semelhante ao da cisplatina e menor toxicidade devido ao carácter mais inerte dos ligandos bidentados. A oxaliplatina tem-se demonstrado activa em células tumorais resistentes, o que pode ser justificado pela maior captação celular e pela formação de aductos com o DNA que não são reconhecidos pelos mecanismos de reparação.

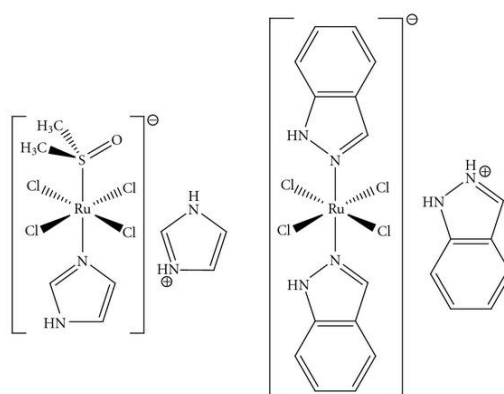


**Figura 1.2.1** – Princípios activos de potenciais fármacos para a terapia do cancro, da esquerda para a direita: Carboplatina, Nedaplatina e Oxaliplatina

### 1.3 Compostos de Ruténio

A platina apresenta algumas desvantagens em termos de efeitos adversos para o organismo. Assim, tem-se investido na síntese de compostos com outros centros metálicos o que trouxe outras vantagens tais como uma maior acessibilidade de locais de coordenação em complexos octaédricos, alterações na afinidade dos ligandos e cinética de substituição e variabilidade de estados de oxidação<sup>4</sup>.

Um dos metais em que se tem intensificado a investigação é o ruténio. Os novos compostos estudados têm apresentado uma elevada actividade antitumoral *in vitro* e *in vivo*, selectividade e baixa toxicidade. Dois destes completaram a fase I dos ensaios clínicos, NAMI-A e KP1019<sup>4</sup>.

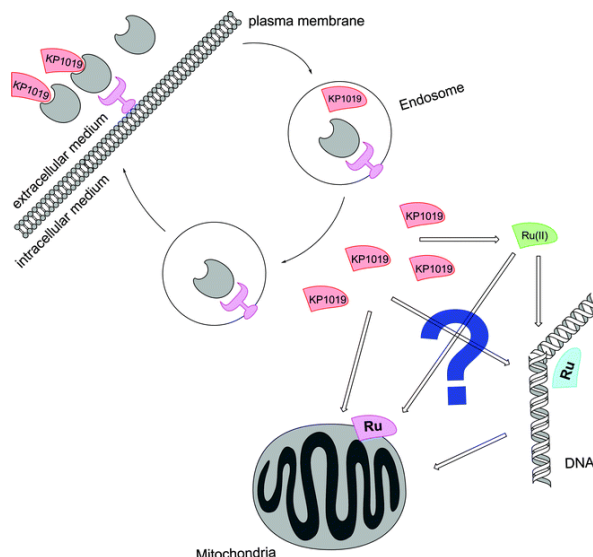


**Figura 1.3.1** – Compostos em estudos clínicos para aplicações em quimioterapia; à esquerda NAMI-A e à direita KP1019

O KP1019 tem mostrado ser significativamente citotóxico *in vitro* contra as linhas de células do cancro colo-rectal por indução de apoptose.

A actividade do KP1019 é atribuída a um transporte do fármaco mediado pela transferrina, onde o KP1019 se liga fortemente aos sítios de ligação do ferro. Pensa-se que o KP1019 induz a apoptose predominantemente por uma via intrínseca das

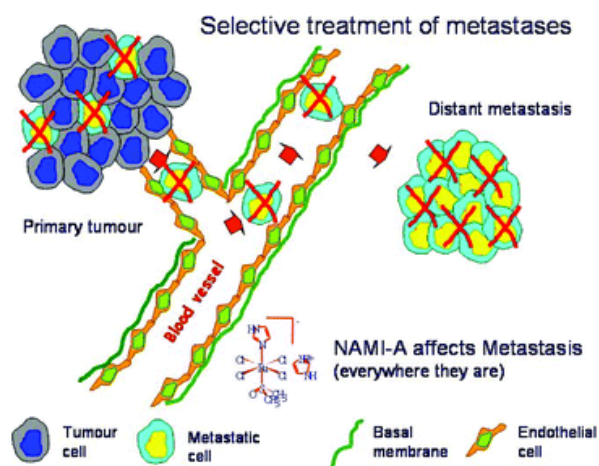
mitocôndrias, no entanto, também o DNA poderá ser um alvo, embora os estudos mostrem que as lesões provocadas pelo KP1019 no DNA são diferentes das causadas pela cisplatina. Na figura seguinte está representado o possível mecanismo de acção do KP1019.



**Figura 1.3.2** – Mecanismo celular de acção proposto para o KP1019<sup>5</sup>

O NAMI-A foi o primeiro metalofármaco de ruténio a entrar em ensaios clínicos. Este fármaco tem mostrado prevenir o desenvolvimento e crescimento de metástases pulmonares em todos os tumores sólidos, atacando essas células independentemente do local onde estão localizadas.

A actividade do NAMI-A é mais eficiente nos pulmões onde o tempo de meia vida de eliminação é cerca de oito vezes maior que nas massas dos tumores primários, provavelmente devido ao elevado conteúdo em colagénio ao qual o NAMI-A se liga eficientemente. O mecanismo de controlo das metástases parece ser atribuído à combinação dos efeitos anti-angiogénicos e às propriedades anti-invasivas do NAMI-A em células dos tumores e nos vasos sanguíneos<sup>6</sup>.



**Figura 1.3.3** – Representação do tratamento selectivo das metástases pelo NAMI-A. Fraca remoção no tumor primário, remoção quase total das metástases<sup>6</sup>

O ruténio apresenta características desejáveis para a síntese de novas espécies organometálicas bioactivas; tem geometria de coordenação octaédrica em contraste com a platina que tem geometria quadrangular plana, o que se traduz numa reactividade e modo de acção diferentes dos da cisplatina. A troca de ligandos no ruténio é semelhante à da platina, facto importante visto que os metalofármacos não atingem o alvo biológico sem sofrerem modificações. Outra característica importante do ruténio é o facto de apresentar vários estados de oxidação acessíveis sob condições fisiológicas, o que se traduz num incremento da sua actividade. Além disso, o ruténio exibe baixa toxicidade quando comparado com a platina, facto que pode ser explicado por este mimetizar o ferro na ligação às moléculas biológicas, tais como albumina do soro humano e transferrina. Outra explicação possível tem a ver com o ruténio ser activado selectivamente por redução a espécies citotóxicas dentro do tumor.

A transferrina é uma glicoproteína plasmática que tem como função o transporte do ferro a várias células do corpo humano. Esta circula no sangue com cerca de 30% de saturação de Fe(III), o que significa que também se encontra disponível para transportar outros iões metálicos trivalentes. É constituída por uma única cadeia polipeptídica com dois locais de coordenação para o ião ferro. A baixo pH ocorre a libertação de Fe(III), promovendo a protonação do anel imidazólico e/ou induzindo mudanças na distribuição das pontes de hidrogénio intramoleculares<sup>7</sup>.

A albumina é a principal proteína do plasma sanguíneo, é sintetizada no fígado e uma das funções que desempenha é, tal como a transferrina e a mais importante neste contexto, transportar o ferro às células.

Os metalofármacos antitumorais são libertados no corpo principalmente como pró-fármacos (uma forma inactiva, que é metabolizada *in vivo*, tornando-se na espécie activa), e só atingem o alvo após uma activação prévia, idealmente no tecido do tumor, através de transformações induzidas pela transferência de electrões ou por substituições.

#### 1.4 Mecanismo de “activação por redução”

Os fármacos de Ru(III) são a classe de compostos mais estudada para explorar a activação do centro metálico por redução. Estes compostos são metalofármacos bioredutores promissores que são activados *in vivo*, originando a sua espécie activa – Ru(II). A química e a electroquímica destes compostos encontram-se bem estudadas e o aumento do conhecimento dos seus efeitos biológicos permite a síntese de complexos estáveis com a previsão de estruturas, velocidades de substituição, potenciais redox e o estabelecimento preliminar de relações estrutura-actividade. Sabe-se que os complexos de Ru(III) mantêm a sua estrutura octaédrica após a redução a Ru(II). As espécies reduzidas, mais lábeis, libertam pelo menos um grupo abandonante e reagem com o alvo<sup>4</sup>.

Em 1970 surgiu a ideia de tirar partido do baixo nível de oxigénio que existe nos tumores sólidos (em comparação com os tecidos saudáveis) para a activação selectiva dos compostos por redução.

Os tumores consomem rapidamente o oxigénio e outros nutrientes e o desenvolvimento de novos vasos sanguíneos é normalmente insuficiente (angiogénese ou neurovascularização) nestes tumores de crescimento rápido, resultando num insuficiente abastecimento sanguíneo que é acompanhado por um baixo nível de oxigénio. As células tumorais passam a depender sobretudo da glicólise para a obtenção de energia e em consequência disso geram um excesso de ácido láctico que faz baixar o valor do pH nas células tumorais. Devido a estas diferenças no metabolismo, o potencial electroquímico dentro das células tumorais é normalmente menor que nas células dos tecidos saudáveis que rodeiam o tumor, favorecendo a redução do Ru(III) a Ru(II) nas células neoplásicas<sup>4</sup>.

A maioria dos tumores sólidos nos humanos possuem níveis mais baixos de pressões parciais de oxigénio (pO<sub>2</sub>) que os tecidos saudáveis que lhes deram origem.

Uma via alternativa para aumentar a selectividade está relacionada com a sensibilidade ao oxigénio das espécies reduzidas, as quais não são necessariamente apenas formadas nos tumores. Visto que os metalofármacos reduzidos actuam nos alvos biológicos em microregiões em hipoxia, transferências de electrões rápidas do metalofármaco reduzido para o oxigénio no tecido não hipóxico, podem originar espécies metálicas reoxidadas (ciclo redox) e superóxidos, o que implica um aumento do *stress* oxidativo. Se as espécies reactivas de oxigénio (ROS), formadas num ciclo redox, danificarem menos o tecido do que os intermediários metálicos reactivos no tecido em hipoxia, então este tipo de compostos é indicado para o desenvolvimento de fármacos activados por redução.

Para se conseguir estimar o potencial completo dos metalofármacos para aplicação como pró-fármacos bioredutores, explorando as vias acima descritas, devem ser considerados os seguintes aspectos: (i) a redução do composto inerte oxidado em relação à espécie reduzida mais lábil, (ii) a reactividade da forma activa com o alvo biológico, e (iii) com o oxigénio, e (iv) a avaliação das possíveis consequências do *stress* oxidativo provocado pelos ROS.

Uma baixa oxigenação pode acelerar a progressão dos tumores, e metástases e levar a uma resistência aos fármacos, assim a concepção de pró-fármacos que actuem selectivamente em condições de hipoxia é de grande importância.



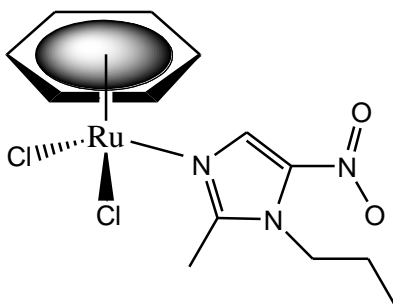
### 1.5 Famílias de compostos de ruténio com propriedades anticancerígenas

Existem já algumas famílias de compostos de ruténio com estudos avançados na área da química organometálica. Os complexos de ruténio com ligandos areno " $\text{Ru}(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)$ " são a família mais extensamente estudada nesta área, e os complexos com ligandos ciclopentadienilo " $\text{Ru}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)$ " são a família mais recente e intensamente estudada no grupo de Química Organometálica CCMM/FCUL. Estas duas famílias têm apresentado resultados promissores como será visto mais à frente.<sup>8,9,10</sup>

Outras famílias de complexos de ruténio em que esta área tem incidido os seus estudos são aquelas com coligandos dimetilsulfóxido, como é o caso do NAMI-A, polipiridilos e heterociclos (KP1019).

#### 1.5.1 Complexos organometálicos com o fragmento $(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)\text{Ru}$

Os estudos dos complexos desta família iniciou-se há poucos anos com a descoberta das propriedades citotóxicas do complexo  $\text{Ru}(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)\text{Cl}_2(\text{metronidazolo})$ . Este composto demonstrou ter uma actividade selectiva para tecidos em hipoxia<sup>11</sup>.



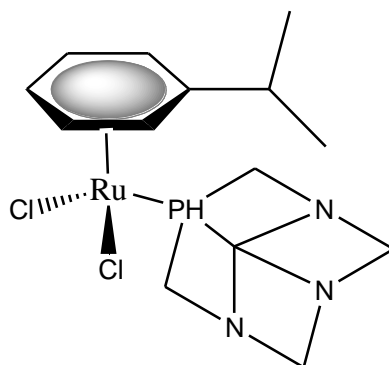
**Figura 1.5.1.1** – Estrutura do complexo  $\text{Ru}(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)(\text{metronidazolo})$

Com esta descoberta vários grupos focaram a sua investigação neste tipo de compostos e, assim, Sadler e os seus colaboradores estudaram os complexos de  $\text{Ru(II)}$ -areno com o ligando etilenodiamina,  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)\text{Cl}(\text{en})]^+$ . Estes complexos revelaram ser estáveis e bastante solúveis em água, para além de exibirem actividade antitumoral quer *in vitro* quer *in vivo*, inclusive em tumores resistentes à cisplatina.

A utilização destes ligandos provém da analogia aos ligandos azotados na cisplatina, os quais se pensa que participem na citotoxicidade formando ligações de hidrogénio com o DNA para além das ligações covalentes. Parecem haver indícios de que as interacções hidrofóbicas entre o areno e o DNA possam facilitar a ligação ao DNA e pode haver uma correlação directa entre a citotoxicidade e o tamanho do areno.

Outra família de complexos de ruténio com ligandos areno que já se encontra bastante estudada é a classe dos complexos RAPTA, compostos organometálicos de ruténio(II)-areno com o ligando PTA (PTA= 1,3,5-triaza-7-fosfoadamanteno).

O  $[(\eta\text{-cimen})\text{RuII}(\text{PTA})\text{Cl}_2]$  (RAPTA-C) tem tido um papel central na avaliação biológica e é o composto de referência a partir do qual se tem desenvolvido os compostos da família RAPTA<sup>11</sup>.



**Figura 1.5.1.2** – Estrutura do RAPTA-C

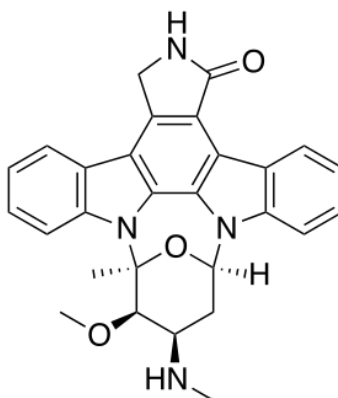
Com base nestes compostos tem-se apostado em desenvolver compostos que sejam altamente selectivos para as células tumorais e que apresentem baixa toxicidade. Outros estudos que têm sido efectuados têm a ver com as interacções entre fármacos e moléculas biológicas, ao nível das proteínas.

Assim, têm sido desenvolvidos muitos compostos da família RAPTA, com estrutura geral  $[(\text{areno})\text{Ru}^{\text{II}}(\text{PTA})\text{X}_2]$ , em que  $\text{X}=\text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{SCN}$  ou ligandos carboxilato em ponte<sup>11</sup>.

### **1.5.2 Complexos organometálicos com o fragmento $(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)\text{Ru}$**

As cinases proteicas são enzimas que transferem grupos fosfato de moléculas de elevada energia (ATP, por exemplo) para moléculas-alvo específicas. Estas cinases regulam muitos aspectos da vida celular e são um dos alvos principais dos metalofármacos na terapia do cancro.

A *staurosporina* é um produto natural, que foi inicialmente isolado da bactéria *streptomyces staurosporeus*. Foi descoberta a sua actividade biológica anti-fúngica e anti-hipertensiva. Mais tarde foi descoberta a capacidade da *staurosporina* para inibir as cinases proteicas, apesar da sua falta de especificidade para estas enzimas. Por este motivo têm sido desenvolvidos derivados da *staurosporina* e outros compostos orgânicos, encontrando-se alguns deles em estudo para serem aplicados como agentes anticancerígenos<sup>11</sup>.



**Figura 1.5.2.1** – Estrutura da *Staurosporina*<sup>11</sup>

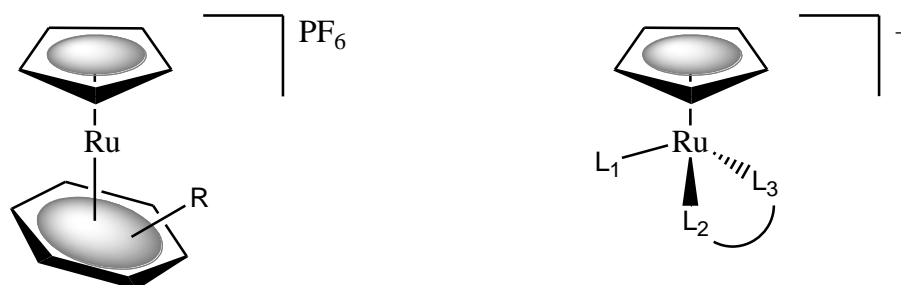
O primeiro complexo organometálico de ruténio com um anel de ciclopentadienilo acoplado foi sintetizado por Megger e os seus colaboradores, com vista a substituir a *staurosporina*. Foi verificado que este complexo mimetiza a forma da *staurosporina*. Esta estratégia explora a relativa facilidade com que os complexos de ruténio podem ser sintetizados, tendo em conta uma conformação espacial específica para mimetizar aspectos de um inibidor que não são facilmente obtidos usando compostos puramente orgânicos. Foi, ainda, descrita a ligação do composto de ruténio à cinase Pim-1 e a co-cristalização da proteína com os complexos de ruténio<sup>11</sup>.

Este composto de ruténio mostrou ser mais eficiente na ligação à Pim-1 do que a *staurosporina* e, ainda, que a esfera de coordenação do ruténio tem relevância na concepção de inibidores enzimáticos. Assim, este serviu de base para o desenvolvimento de outros inibidores enzimáticos, originando novos tipos de agentes organometálicos com alvos biológicos específicos, o que levou ao aparecimento de uma série de complexos de ruténio inibidores da cinase Pim-1. Estes complexos continuam a ser estudados, estando descritos compostos que inibem farmacologicamente o crescimento das células do cancro colorectal<sup>11</sup>.

Como já foi referido anteriormente, o composto [RuCp(PTA)] revela ter actividade como anticancerígeno, contudo esta revela ser mais pequena do que para o composto análogo [RuCp\*(PTA)], nomeadamente para as linhas celulares humanas de adenocarcinoma do ovário e do cólon (A2780 e HT29, respectivamente). Tal é evidenciado também pelos compostos [Ru(Cp\*)R(areno)] e [Ru(Cp\*)R(Cp)] (Cp\* =  $\eta^5$ -pentametilciclopentadienilo).

Mais recentemente foram desenvolvidos, no grupo de Química Organometálica da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa, compostos organometálicos com o fragmento RuCp que apresentam uma actividade anti-proliferativa muito boa, na ordem de grandeza do nanomolar, contra a leucemia, o adenocarcinoma humano do cólon e do pâncreas (linhas celulares HL-60, LoVo e MiaPaca, respectivamente) evidenciando o grande potencial dos compostos de Ru<sup>II</sup> como agentes anti-tumorais. Duas famílias de compostos de RuCp foram desenvolvidas pelo mesmo grupo e são [Ru<sup>II</sup>( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>)( $\eta^6$ -areno)]<sup>+</sup> e [Ru<sup>II</sup>( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>)L<sub>1</sub>(L<sub>2</sub>)n]<sup>+</sup> (L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> = ligandos mono- e bidentados,

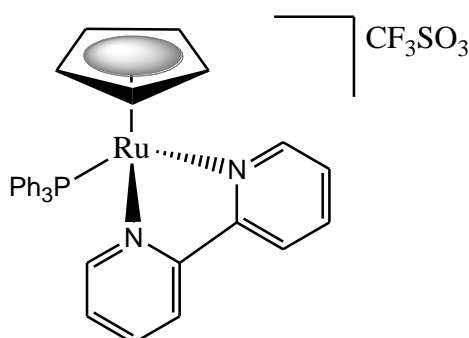
respectivamente), sendo que a primeira não é tão citotóxica como a cisplatina para a linha celular HL-60, enquanto a segunda família apresenta valores de  $IC_{50}$  muito baixos e inferiores aos valores de  $IC_{50}$  da cisplatina.



**Figura 1.5.2.2** – Família de compostos sintetizados no grupo de Química Organometálica (CCMM/FCUL)

Na segunda família observou-se, ainda, que os ligandos heterocíclicos bidentados originam complexos mais activos e com maior resistência à hidrólise. Ensaio preliminares *in vitro*, indicam que o DNA apresenta alterações estruturais na presença dos complexos, sugerindo que este é um possível alvo para a acção biológica.

Dentro destes compostos com ligandos heterocíclicos bidentados destaca-se o TM34 que se revelou o mais forte inibidor da PARP-1 dentro dos compostos de ruténio reportados na literatura<sup>16</sup>. A PARP-1 é uma enzima que está envolvida nos processos de reparação do DNA.



**Figura 1.5.2.3** – Estrutura do TM34 ( $[RuCpPPh_3(bipy)][CF_3SO_3]$ )

Um exemplo da eficiência dos complexos “RuCp” com ligandos monodentados, como os sintetizados neste trabalho, é o caso do complexo [RuCpDppe(1,3,5-triazina)][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>] que tem valores de IC<sub>50</sub> inferiores aos da cisplatina (ver tabela abaixo).

**Tabela 1.5.2.1** – Comparação dos valores de IC<sub>50</sub> de um complexo sintetizado no grupo de Química Organometálica (CCMM/FCUL) com os valores da cisplatina, na linha celular HL-60 (linha celular da leucemia)<sup>12</sup>

Complexo	IC <sub>50</sub> (μM) 72h	IC <sub>50</sub> (μM) 24h
Cisplatina	2.15	15.61
[RuCpDppe(1,3,5-triazina)][CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> ]	0.60	0.44

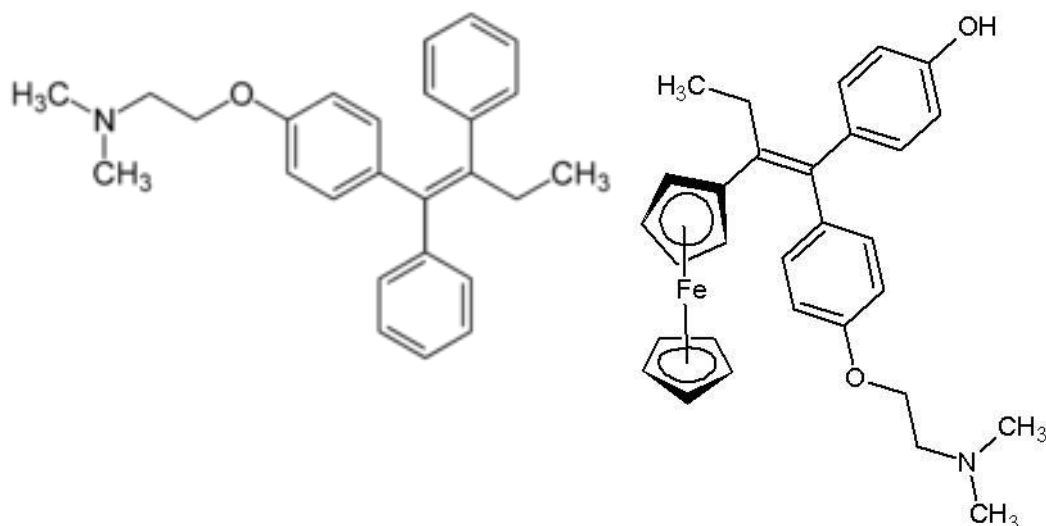
### 1.6 Compostos de Ferro

Os primeiros compostos a demonstrar actividade antitumoral foram os iões de ferrocínio. Em contraste, o ferroceno não exibe actividade antitumoral nem é solúvel em água, no entanto devidamente substituído pode interconverter-se no interior da célula, do estado de oxidação II do ferroceno ao estado de oxidação III dos iões ferrocínio<sup>13</sup>.

A actividade citotóxica destes iões, ao contrário do ruténio, não se baseia na sua ligação directa ao DNA mas na facilidade em formar espécies reactivas de oxigénio que vão provocar danos oxidativos neste.

Para se combater os problemas de resistência associados aos compostos de platina tem-se apostado em ligar os compostos metálicos a ligandos orgânicos com actividade antitumoral já conhecida. Um exemplo desta técnica é a conjugação de fragmentos organometálicos a um receptor modulador selectivo de estrogénio (SERM's) usado no tratamento de cancros hormono-dependentes, tal como o cancro da mama<sup>13</sup>.

O SERM mais conhecido que está em utilização no cancro da mama é o tamoxifeno, contudo cerca de 1/3 dos tumores não responde a este fármaco e outro terço adquire resistência.



**Figura 1.6.1** – Estruturas do Tamoxifeno<sup>14</sup> (esquerda) e Ferrocifeno<sup>15</sup> (direita)

Em concordância com a estratégia anteriormente descrita foram então adicionados compostos de platina ao tamoxifeno, revelando baixa citotoxicidade. Outra estratégia adoptada foi a adição do ferrocénio ao tamoxifeno, o que se traduziu numa melhoria em termos de absorção por parte das células e em termos de efectividade, devido aos danos oxidativos inerentes ao ferrocénio.

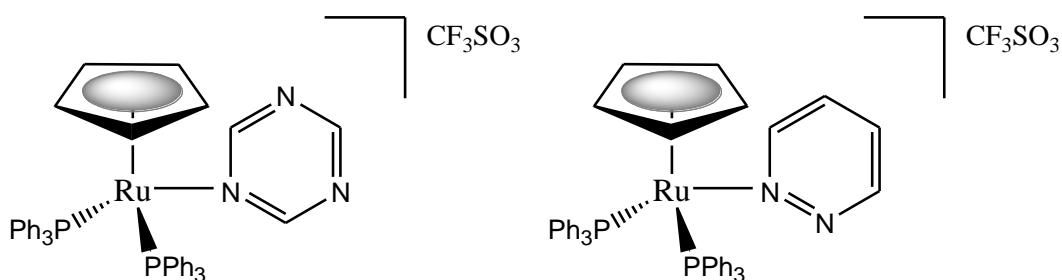
Outra família de compostos que têm demonstrado actividade antitumoral, são os nucleosídeos carbonílicos de ferro. Estes compostos apresentam efeitos apoptóticos, sendo este modelo de indutores de apoptose celular também aplicado ao ferroceno com bons resultados<sup>13</sup>.

A actividade citotóxica e a capacidade de induzir a apoptose, foram também observadas em outros complexos de ferro, como por exemplo complexos de ferro (II) com ligandos pentadentados de piridilo<sup>13</sup>.

### 1.7 Enquadramento do presente trabalho

A ideia deste trabalho teve origem nos compostos de ruténio com estudos biológicos preliminares promissores. Para os compostos de ruténio estudados é conhecida a actividade antiproliferativa de compostos contendo o fragmento “RuCp”. Os ligandos orgânicos com heterociclos azotados têm-se revelado eficazes em diversas patologias e os compostos organometálicos de ruténio com estes ligandos mostram ter actividades antiproliferativas superiores.

Alguns exemplos do facto anterior são compostos que foram sintetizados no Laboratório de Química Organometálica da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa e apresentam-se a seguir.

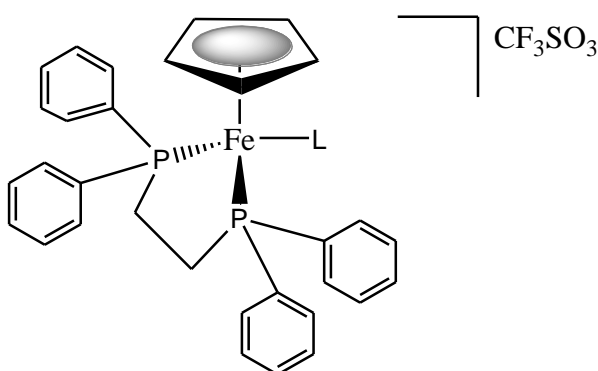


**Figura 1.7.1** – Complexos de Ruténio sintetizados no Laboratório de Química Organometálica da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa com estudos antiproliferativos promissores<sup>4</sup>

Estes compostos têm-se revelado efectivos na destruição de células cancerígenas mesmo para concentrações muito baixas, na ordem do micromolar.

É do interesse comum a síntese de compostos cada vez mais “compatíveis” com o organismo humano de forma a reduzir os efeitos secundários dos fármacos. Assim, lentamente, tem vindo a apostar-se na síntese de compostos organometálicos de ferro, pois este é um metal que se encontra presente no organismo humano. Além disso, o ferro e o ruténio exibem semelhanças químicas, o que ajuda a corroborar a teoria de se sintetizarem compostos de ferro análogos aos já existentes de ruténio.

Neste contexto, o presente trabalho relata a síntese e caracterização de novos compostos baseados no fragmento organometálico “FeCp” de forma geral, em que L é um ligando N-heteroaromático:



**Figura 1.7.2** – Esquema geral dos complexos sintetizados no âmbito desta tese





## **Capítulo 2**

### **Síntese e caracterização dos complexos de Fe(II)**

---



## Capítulo 2

### 2. Síntese e caracterização dos complexos de Ferro(II)

#### 2.1 Introdução

A química dos compostos de ferro com potenciais aplicações em quimioterapia é um campo ainda em fraco desenvolvimento. Contudo tendo por base o facto de o ferro se encontrar no organismo humano, ao contrário do ruténio, prevê-se que as probabilidades de efeitos secundários estejam reduzidas no caso de o fármaco conter este. Por outro lado, a obtenção de ferro é um processo menos dispendioso do que a obtenção do seu análogo, ruténio.

Os complexos de monociclopentadienilo de ruténio têm sido alvo de muitos estudos e continuam ainda hoje a motivar o interesse dos químicos e a ser objecto de numerosos trabalhos em domínios tão diferentes como a catálise, ou o NLO (Óptica Não Linear). Recentemente têm sido descritos complexos muito interessantes com o fragmento “CpRu” em aplicações terapêuticas, nomeadamente como potenciais agentes antitumorais. Os complexos de ruténio de forma geral  $[\text{Ru}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{L})_2\text{X}]$  ( $\text{L}=\text{PPh}_3$  e  $\text{X}=\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$ ,  $\text{I}$ , etc) têm sido extensivamente estudados por *Bruce et al.*

Tendo em conta as semelhanças químicas que o ferro tem com o ruténio decidiu apostar-se em sintetizar os mesmos complexos já sintetizados com o centro metálico de ruténio, mas desta vez contendo o ferro como ião metálico.

Um composto de partida bastante usado no caso do ruténio é o  $[\text{Ru}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}]$ , que foi sintetizado pela primeira vez por *Sir G. Wilkinson* em 1969, e desde aí tem sido amplamente usado devido à sua simplicidade de síntese e à sua facilidade de substituição dos ligandos.

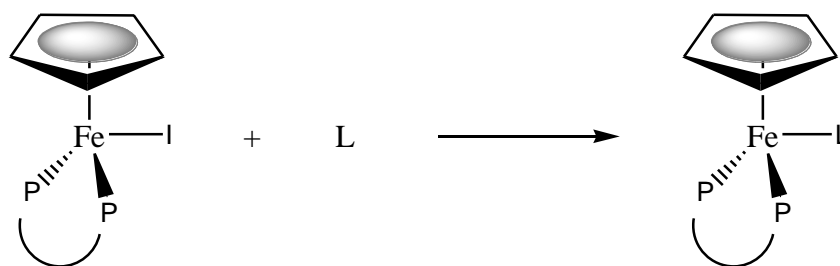
O análogo de ferro que é usado neste trabalho tem a estrutura  $[\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{Dppe})\text{I}]$ , devido ao facto de o ferro ter uma esfera de coordenação que torna o complexo análogo mas com  $\text{PPh}_3$  em vez de  $\text{Dppe}$  instável.

Neste capítulo são apresentadas as reacções de síntese deste composto de partida com alguns ligandos orgânicos anteriormente usados para os análogos de ruténio. Os ligandos usados tiveram uma criteriosa selecção, tendo em conta as suas propriedades para aplicações medicinais. Alguns destes ligandos são conhecidos pelos seus efeitos terapêuticos, quer no cancro ou noutras patologias. O benzilimidazolo é encontrado como base de alguns compostos farmacêuticos antitumorais, hepáticos e analgésicos. Por este motivo sintetizaram-se compostos com ligandos da mesma família daquele, derivados de imidazolo. Para além disso estes ligandos são passíveis de ser intercalados no DNA ou de formar ligações covalentes com este.

Com base nestes princípios cinco novos compostos foram sintetizados e os mesmos foram caracterizados por espectroscopias de IV, NMR ( $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}\text{-}^1\text{H}$  e  $^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}$ ) e UV-vis. Foram também efectuados estudos electroquímicos por Voltametria Cíclica. A pureza foi verificada por análises elementares e, em alguns casos, também por Difracção de Raios-X. Para além dos estudos da química de coordenação serão também apresentados no Capítulo 3 os estudos biológicos de interacção com a albumina do soro humano por Espectroscopia de Fluorescência.

## 2.2 Descrição geral das metodologias das sínteses

Todas as sínteses dos complexos seguiram o esquema reaccional geral apresentado a seguir.

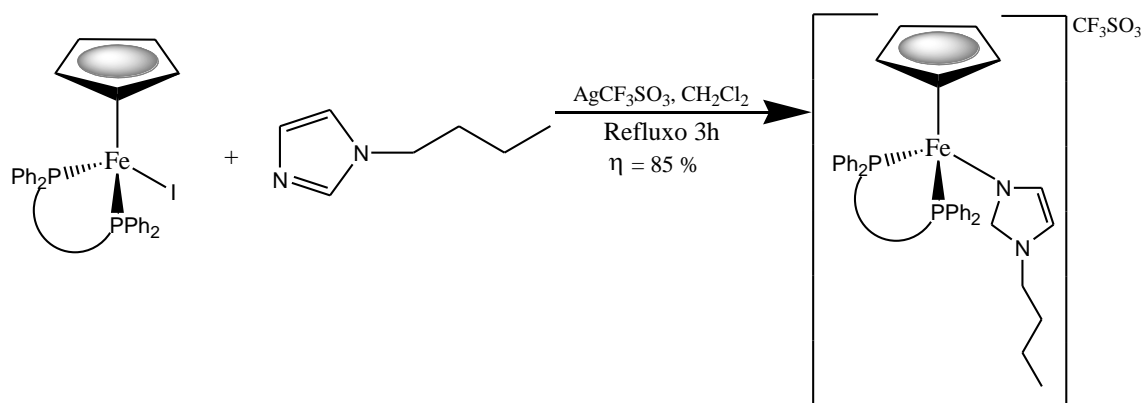


**Esquema 2.2.1** – Esquema geral da síntese dos complexos (L = Ligando; P – P = Dppe)

As reacções do  $[\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{Dppe})\text{I}]$  com os ligandos na proporção de 1:1 foram realizadas em diclorometano à temperatura de ebulição deste, por abstracção do iodeto com  $\text{AgCF}_3\text{SO}_3$ . Estes complexos foram purificados por lavagens com éter etílico e/ou n-hexano e recristalizações de difusão lenta. Por fim foram caracterizados por técnicas espectroscópicas tais como RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}\text{-}^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}$ ), FT-IR, UV-vis e por difracção de raios-x, análises elementares e voltametria cíclica.

## 2.3 Síntese dos complexos de Fe(II)

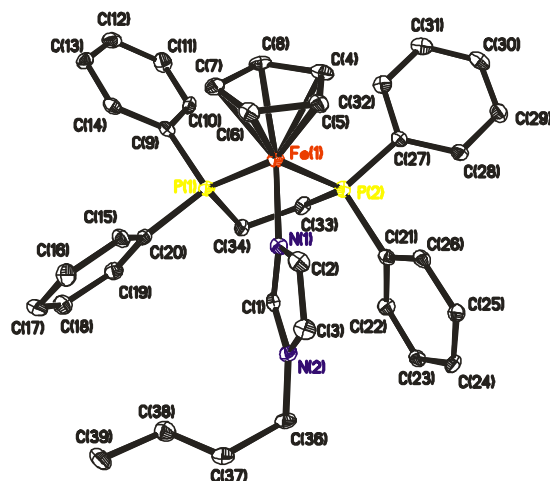
### Complexo I: $[\text{FeCpDppe}(1\text{-BI})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$



**Esquema 2.3.1** – Esquema da síntese do complexo  $[\text{FeCpDppe}(1\text{-BI})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$

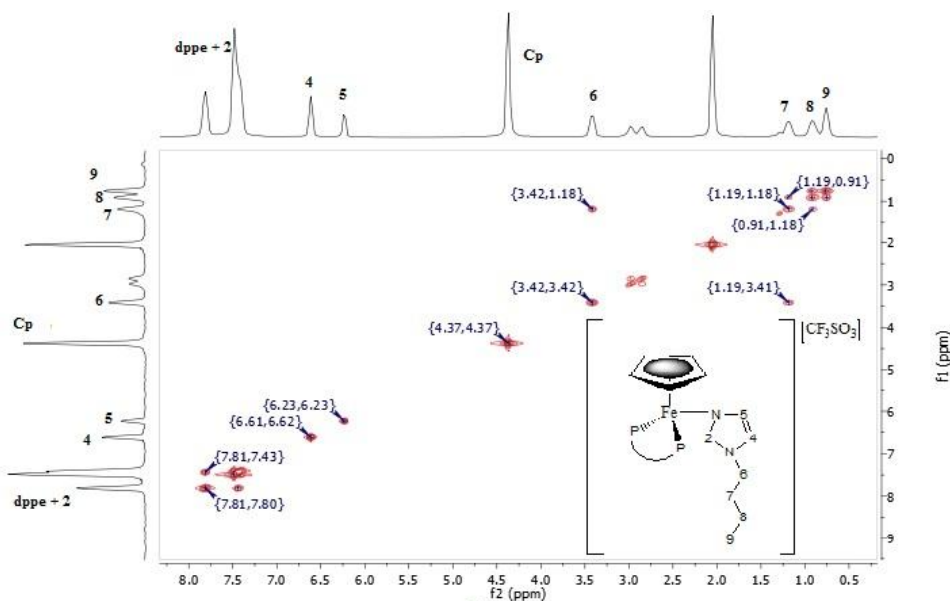
Esta reacção teve como objectivo a introdução do composto 1-butilimidazolo na esfera de coordenação do metal por ligação do N do anel heteroaromático. A reacção foi realizada usando como solvente o diclorometano, durante 3 horas a refluxo. Após

recristalização por difusão lenta de solventes obtiveram-se cristais púrpura que revelaram ser  $[\text{FeCpDppe}(1\text{-BI})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$ .



**Figura 2.3.1** – Estrutura cristalográfica do complexo  $[\text{FeCpDppe}(1\text{-BI})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$

A análise dos espectros de NMR é confirmada pela estrutura obtida por difracção de raios-x. No espectro de  $^1\text{H}$  NMR é possível observar-se os picos característicos da dppe entre 7.80 e 6.22 ppm. O singuleto correspondente ao anel de ciclopentadienilo (4.37 ppm) encontra-se desblindado em relação ao composto de partida ( $\Delta \approx 0.14$  ppm). Contudo no complexo é observado que os picos do ligando apresentam um menor desvio químico em comparação com o ligando não coordenado, o que significa que os prótons do ligando sofrem blindagem quando coordenado. A atribuição dos picos do espectro de  $^1\text{H}$ -NMR foi feita recorrendo a um espectro bidimensional de próton-próton (COSY).



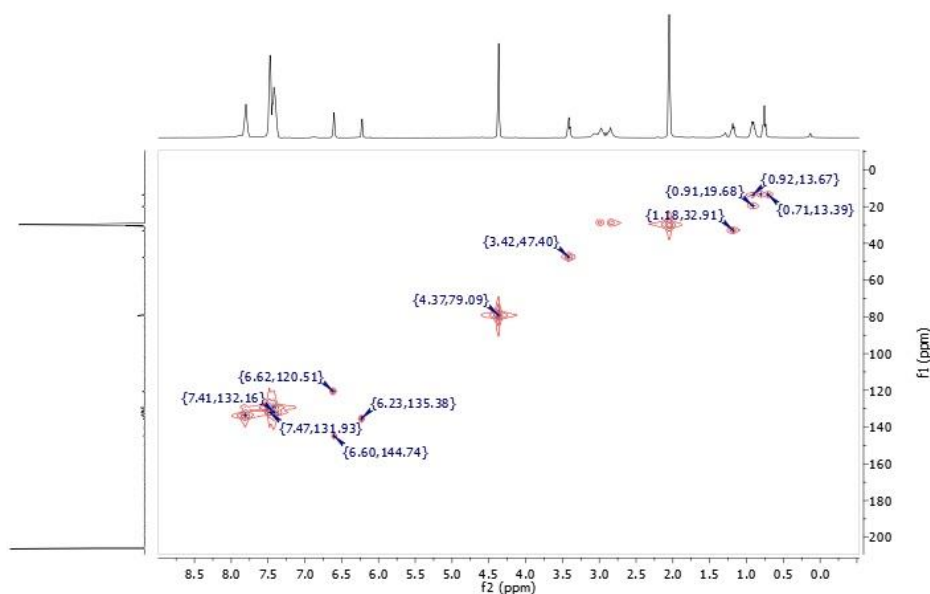
**Figura 2.3.2** – Espectro de COSY do complexo  $[\text{FeCpDppe}(1\text{-BI})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  em  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$

O espectro de  $^{13}\text{C}$  NMR apresenta um comportamento semelhante ao observado no espectro de  $^1\text{H}$  NMR. A atribuição dos picos do espectro de carbono-13 (figura II.VI – anexo) foi feita recorrendo a um espectro de HMQC.

Pela análise do espectro de  $^{31}\text{P}$  NMR verifica-se a presença de um pico a 101.85 ppm característico da coordenação da dppe ao ferro.

Pelo espectro de FT-IR é possível confirmar-se a coordenação do anel de ciclopentadienilo ao metal. Este espectro (figura II.XVI – anexo) apresenta as bandas típicas que confirmam a presença do anel ciclopentadienilo ( $\approx 3043\text{ cm}^{-1}$ ) e do contra-íão  $\text{CF}_3\text{SO}_3$  ( $\approx 1265$  e  $528\text{ cm}^{-1}$ ), bem como as bandas características do ligando ( $\approx 1264$  e  $696\text{ cm}^{-1}$ ).

As análises elementares vieram confirmar a pureza do complexo obtido, uma vez que há uma elevada concordância entre os valores calculados e os determinados experimentalmente (tabela 2.3.1).

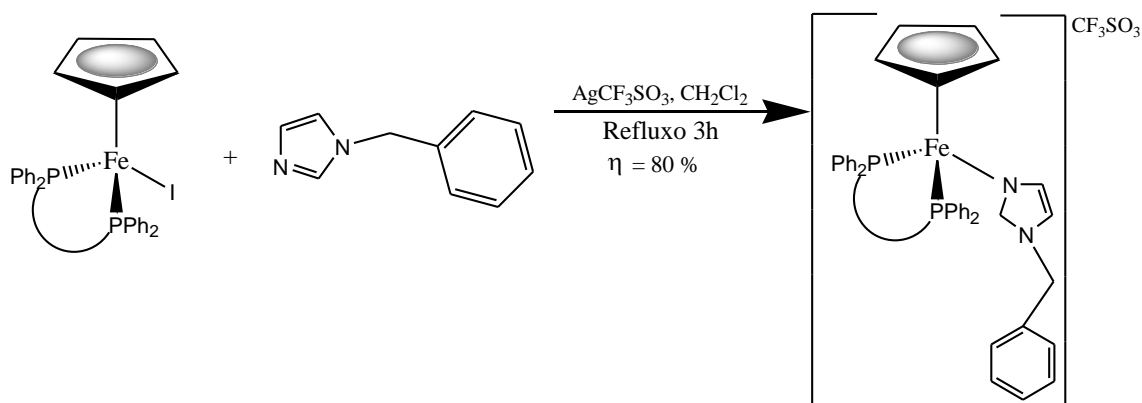


**Figura 2.3.3** – Espectro de HMQC do complexo [FeCpDppe(1-BI)][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>] ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)

**Tabela 2.3.1** – Valores teóricos e experimentais das percentagens de carbono, hidrogénio, azoto e enxofre para o complexo [FeCpDppe(1-BI)][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>]

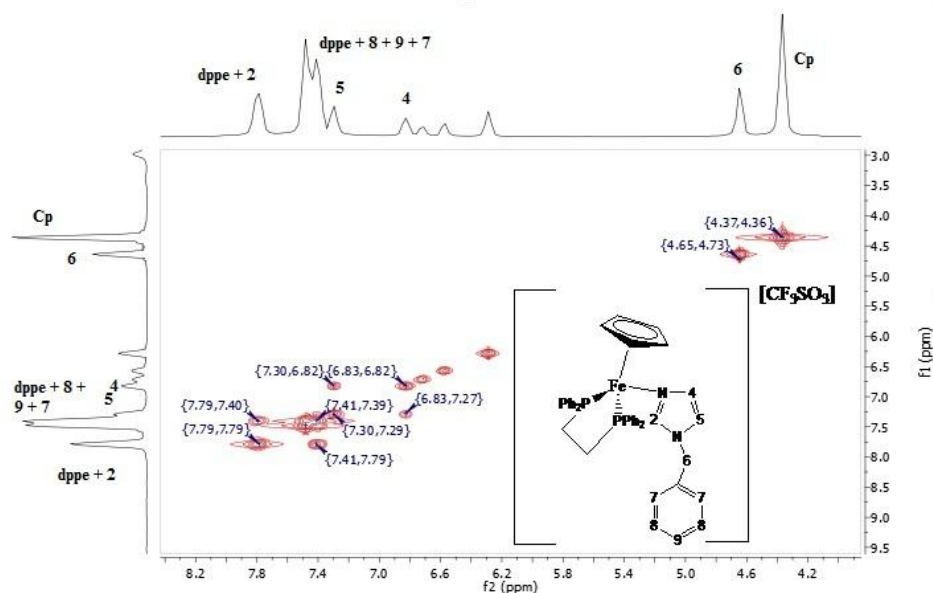
	%C	%H	%N	%S
<b>Teórico</b>	59.10	5.21	3.53	4.04
<b>Experimental</b>	58.10	5.30	3.50	4.00

**Complexo II:** [FeCpDppe(BIZ)][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>]



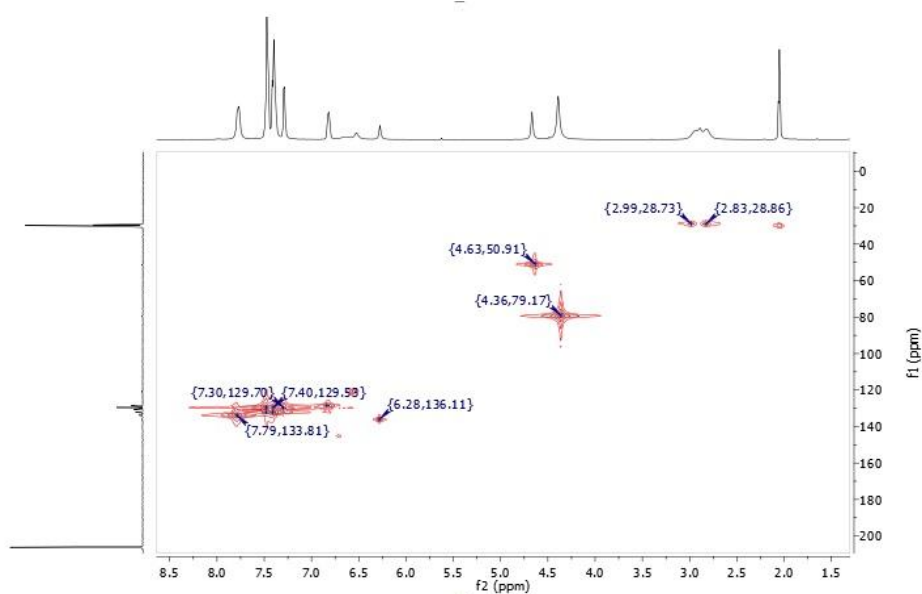
**Esquema 2.3.2** – Esquema da síntese do complexo [FeCpDppe(BIZ)][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>]

Esta síntese foi efectuada de forma a substituir o iodeto pelo ligando 1-benzilimidazolo, tendo sido bem-sucedida com a ajuda do sal triflato de prata que facilita a remoção do halogeneto.



**Figura 2.3.4** – Espectro de COSY do complexo  $[\text{FeCpDppe}(\text{BIZ})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  em  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$

No espectro de  $^1\text{H}$ -NMR verifica-se a presença do fragmento  $[\text{FeCpDppe}]^+$ , é observada a blindagem dos picos do ligando coordenado, comparativamente ao ligando livre e ainda a desblindagem do ciclopentadienilo ( $\Delta \approx 16$  ppm). A atribuição dos picos do espectro de próton foi efectuada recorrendo a um espectro COSY.



**Figura 2.3.5** – Espectro de HMBC do complexo  $[\text{FeCpDppe}(\text{BIZ})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  em  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$



Pela observação do espectro bidimensional próton-carbono foi possível fazer-se a atribuição dos picos existentes no espectro de carbono-13 (figura II.VII – anexo).

Pelo espectro de  $^{31}\text{P}$ -NMR confirma-se a ligação da fosfina ao metal, pico apresentado a 102.14 ppm.

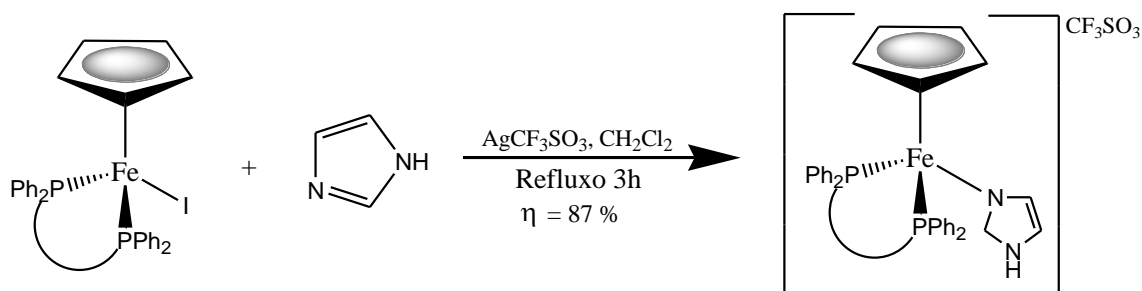
Por espectroscopia de infravermelho verifica-se a presença das bandas típica para este tipo de composto, que confirmam a presença do contra-íão  $\text{CF}_3\text{SO}_3$  ( $\approx 528\text{ cm}^{-1}$ ) e do ligando ( $\approx 1265$  e  $696\text{ cm}^{-1}$ ).

As análises elementares vieram confirmar a pureza do complexo. Por comparação dos valores calculados com os verificados experimentalmente verifica-se que são bastante concordantes (tabela 2.3.2).

**Tabela 2.3.2** – Valores teóricos e experimentais das percentagens de carbono, hidrogénio, azoto e enxofre para o complexo  $[\text{FeCpDppe}(\text{BIZ})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$

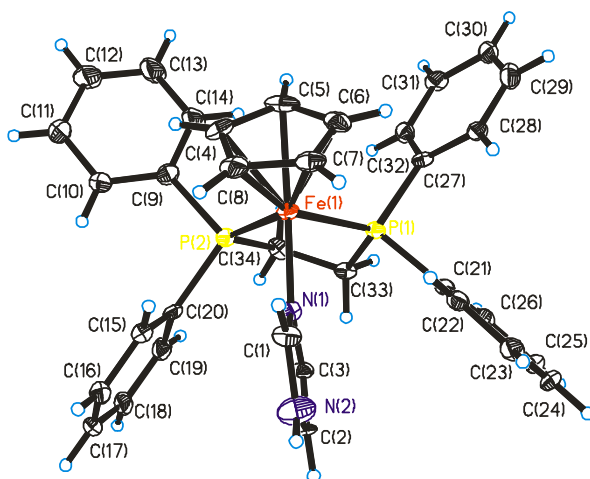
	%C	%H	%N	%S
<b>Teórico</b>	61.03	4.76	3.39	3.88
<b>Experimental</b>	60.80	4.90	3.40	4.00

**Complexo III:**  $[\text{FeCpDppe}(\text{IMZ})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$



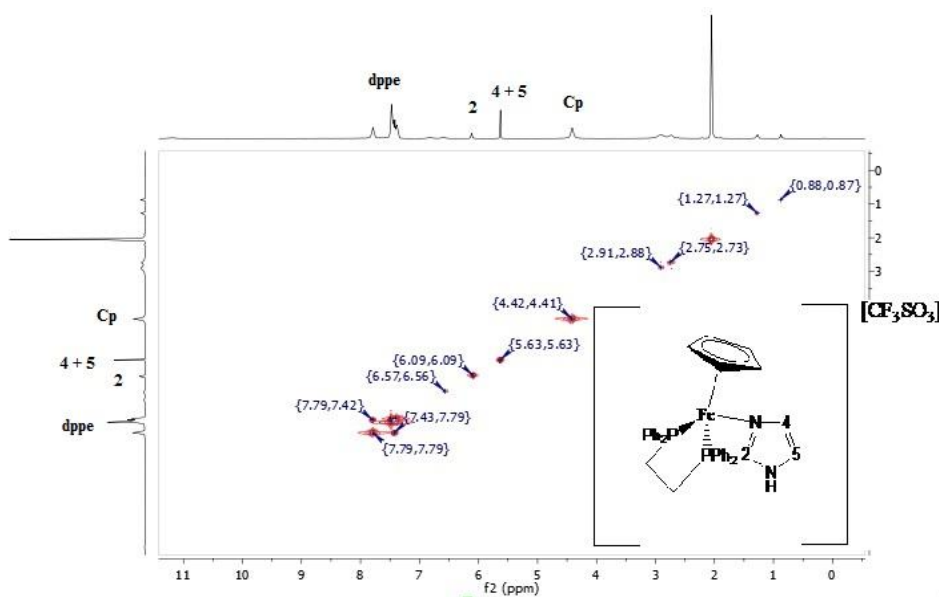
**Esquema 2.3.3** – Esquema da síntese do complexo  $[\text{FeCpDppe}(\text{IMZ})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$

Nesta reacção adicionou-se um anel de imidazolo ao composto de partida de ferro, tendo-se formado o complexo mais básico desta família de compostos, cuja estrutura foi estudada por técnicas espectroscópicas e confirmada por difracção de raios-x.

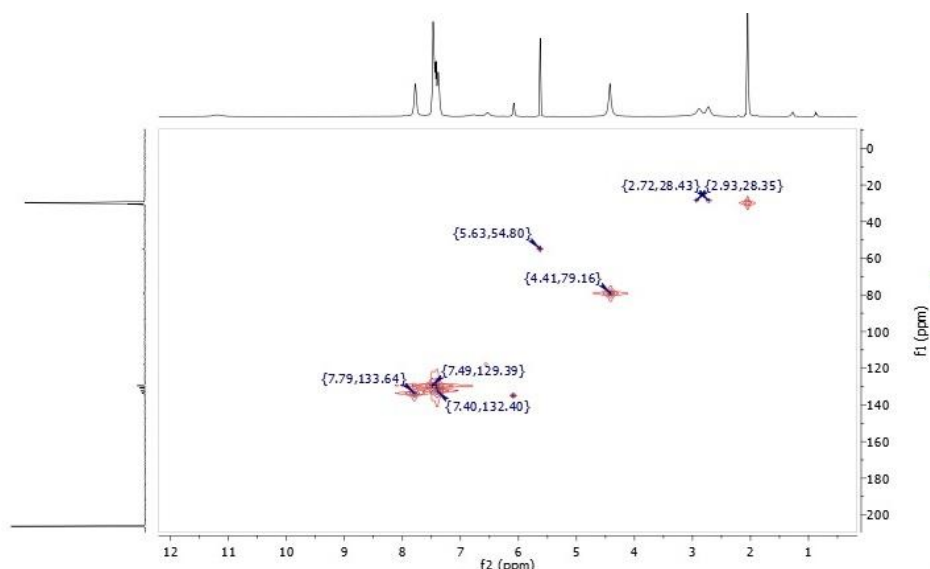


**Figura 2.3.6** – Estrutura cristalográfica do complexo  $[\text{FeCpDppe(IMZ)}][\text{CF}_3\text{SO}_3]$

O espectro de  $^1\text{H-NMR}$  confirma a presença do fragmento  $[\text{FeCpDppe}]^+$ , pelos picos característicos da dppe ( $\approx 7.78$  e  $7.47$  ppm) e do Cp ( $4.42$  ppm), que apresentam todos desblindagem, à exceção dos  $\text{CH}_2$  da dppe que blindam após coordenação do ligando novo. As atribuições de cada pico foram efectuadas com a ajuda de um espectro de COSY.



**Figura 2.3.7** – Espectro de COSY do complexo  $[\text{FeCpDppe(IMZ)}][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  em  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$



**Figura 2.3.8** – Espectro de HMQC do complexo [FeCpDppe(IMZ)][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>] em (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO

Na espectroscopia de fósforo-31 é apresentado um pico a 101.14 ppm, que corresponde à fosfina coordenada. Pelo espectro de carbono-13 confirma-se mais uma vez a presença dos grupos do complexo final, sendo esta corroborada pela análise do espectro de HMQC.

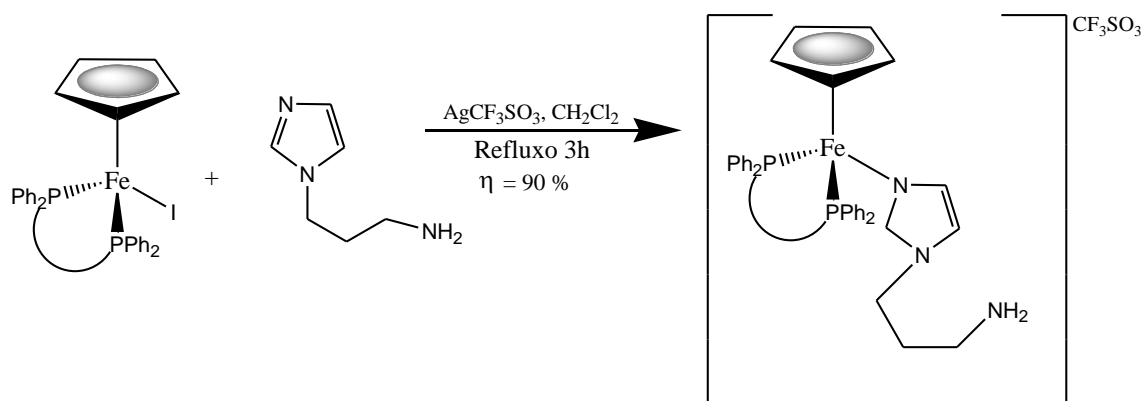
No FT-IR deste composto aparecem as bandas características dos ligandos ciclopentadienilo ( $\approx 3072\text{ cm}^{-1}$ ) e imidazolo. As bandas do contra-ção encontram-se nas zonas  $1247$  e  $518\text{ cm}^{-1}$ , contudo estas bandas têm elevada intensidade devido a ser também a zona onde aparecem os alongamentos e estiramentos do ligando 1-(3-aminopropil)imidazolo.

As análises elementares deste complexo confirmam, mais uma vez, a pureza do mesmo, como se pode verificar em seguida pela tabela 2.3.3.

**Tabela 2.3.3** – Valores teóricos e experimentais das percentagens de carbono, hidrogénio, azoto e enxofre para o complexo [FeCpDppe(IMZ)][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>]

	%C	%H	%N	%S
<b>Teórico</b>	57.08	4.52	3.80	4.35
<b>Experimental</b>	56.46	4.50	3.74	4.31

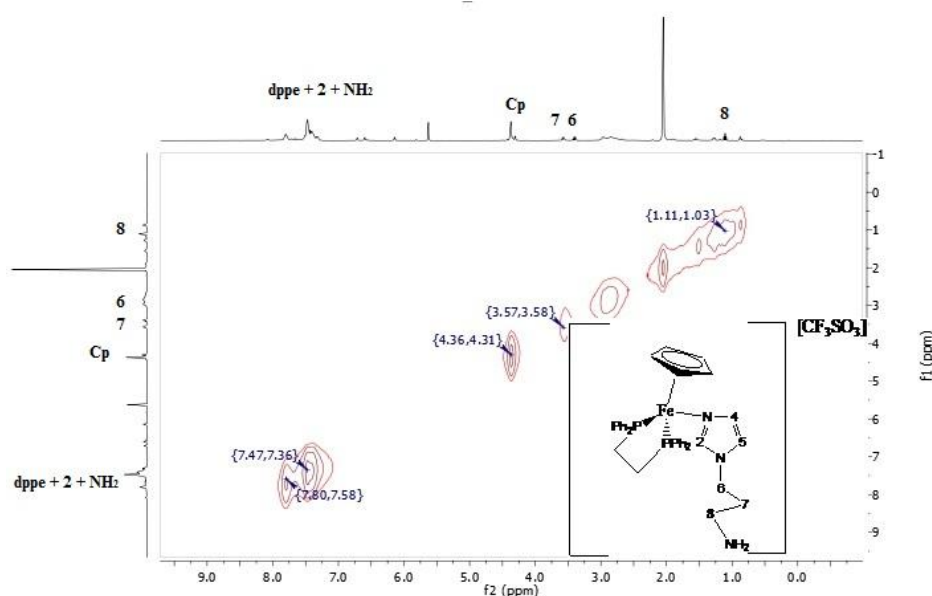
**Complexo IV:**  $[\text{FeCpDppe}(\text{API})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$



**Esquema 2.3.4** – Esquema da síntese do complexo  $[\text{FeCpDppe}(\text{API})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$

Esta reacção teve como objectivo a síntese do complexo organometálico de ferro com o ligando 1-(3-Aminopropil)imidazolo ligado pelo azoto desimpedido do heterociclo e verificou-se que foi bem-sucedida por espectroscopia de ressonância magnética nuclear, apesar de a pureza do complexo ser baixa, facto demonstrado pela mínima concordância das percentagens atómicas avaliadas por análise elementar.

A síntese deste complexo demonstrou ter um rendimento elevado, e mesmo após várias recristalizações a pureza do mesmo não foi assegurada, contudo verifica-se que foi obtido o composto desejado e os picos do espectro de  $^1\text{H}$ -NMR foram atribuídos recorrendo a um espectro de correlação próton-próton.



**Figura 2.3.9** – Espectro de COSY do complexo  $[\text{FeCpDppe}(\text{API})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  em  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$

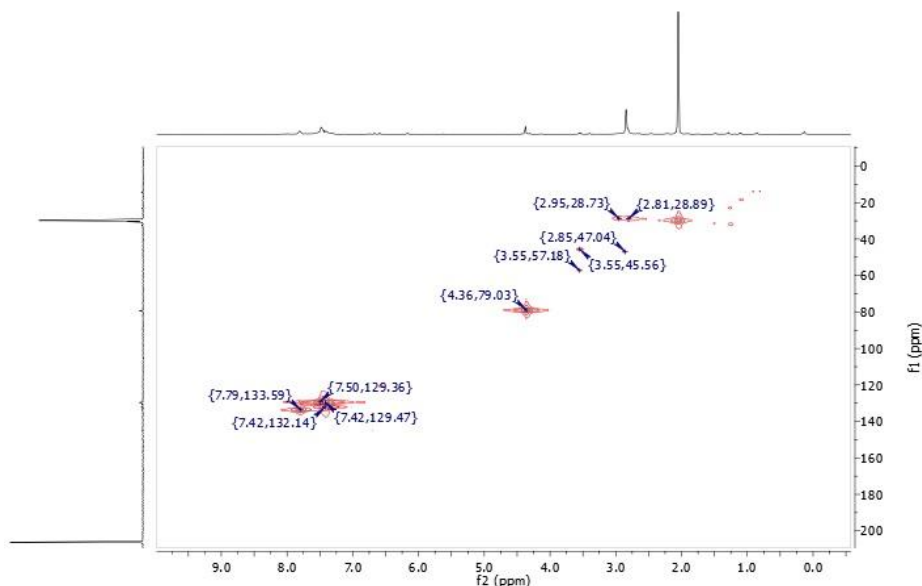
Verifica-se também para este composto, tal como os anteriores, que o grupo ciclopentadienilo com a coordenação do ligando azotado sofre desblindagem, enquanto que o ligando heterocíclico azotado e a dppe sofrem blindagem.

Para se proceder à atribuição dos picos no espectro de carbono utilizou-se o espectro bidimensional que se encontra a seguir, tendo sido verificado que o carbono apresenta o mesmo comportamento que o protão.

Pela análise do espectro de  $^{31}\text{P}$ -NMR confirma-se a presença de apenas um pico a 101.80 ppm, característico de um ligando dppe coordenado, pois os fósforos são equivalentes.

No FT-IR é possível ver-se a  $1259\text{ cm}^{-1}$  a banda característica do contra-íão e a  $1031$  e  $636\text{ cm}^{-1}$  as bandas características do ligando.

A atribuição dos picos no carbono é efectuada com o apoio de um espectro de HMQC, como se apresenta a seguir.



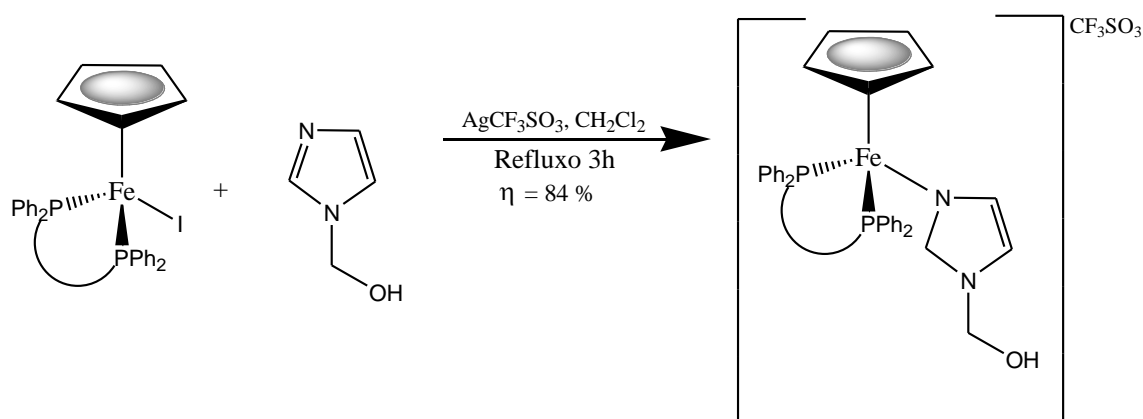
**Figura 2.3.10** – Espectro de HMQC do complexo  $[\text{FeCpDppe(API)}][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  em  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$

As análises elementares, como já foi referido antes, demonstram que o complexo sintetizado não se encontra com a pureza desejada.

**Tabela 2.3.4** – Valores teóricos e experimentais das percentagens de carbono, hidrogénio, azoto e enxofre para o complexo  $[\text{FeCpDppe(API)}][\text{CF}_3\text{SO}_3]$

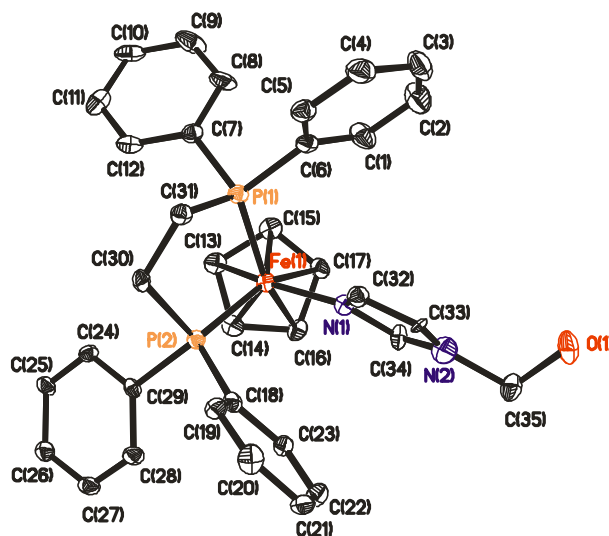
	%C	%H	%N	%S
<b>Teórico</b>	57.51	5.08	5.29	4.04
<b>Experimental</b>	51.02	4.39	2.83	3.57

**Complexo V:**  $[\text{FeCpDppe}(\text{HMI})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$



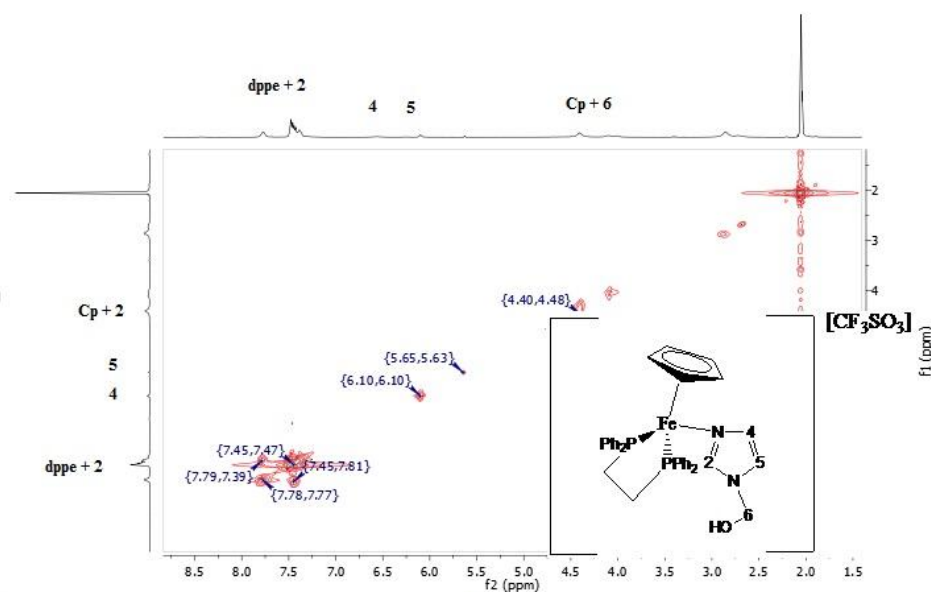
**Esquema 2.3.5** – Esquema da síntese do complexo  $[\text{FeCpDppe}(\text{HMI})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$

Nesta síntese introduziu-se o ligando 4(5)-(Hidroximetil)imidazolo na esfera de coordenação do composto de partida de ferro. Este facto foi comprovado por espectroscopia, por análises elementares e por difracção de raios-x.



**Figura 2.3.11** – Estrutura cristalográfica do complexo  $[\text{FeCpDppe}(\text{HMI})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$

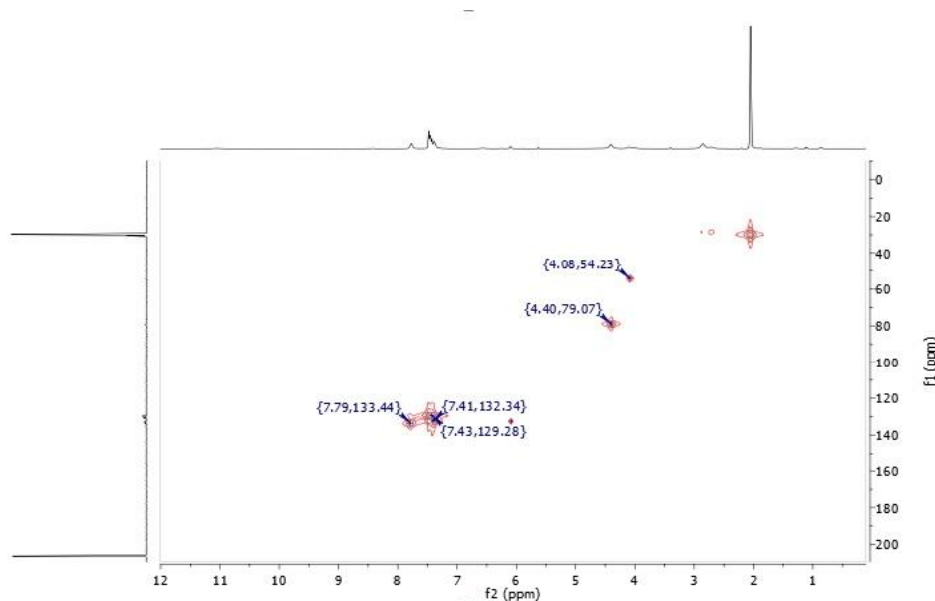
Através da espectroscopia de  $^1\text{H}$ -NMR verifica-se a presença do grupo Cp desblindado em relação ao composto de partida de ferro, verificou-se ainda a presença dos picos característicos da dppe, desblindados em relação ao composto inicial, à excepção dos prótons  $\text{CH}_2$  que se encontram blindados, facto que se verificou para todos os compostos desta família. É possível, ainda, ver-se os picos do ligando, mas blindados em relação ao ligando livre. A atribuição destes picos foi facilitada por um espectro de COSY.



**Figura 2.3.12** – Espectro de COSY do complexo  $[\text{FeCpDppe}(\text{HMI})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  em  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$

Pelo espectro de carbono-13 verifica-se, mais uma vez, a presença do composto desejado, facto corroborado pela correlação com o espectro de HMQC.

Na espectroscopia de  $^{31}\text{P}$ -NMR o pico da dppe apresenta-se a 100.84 ppm. Neste caso também se verifica a presença de um só pico, característica da presença de uma só dppe, que se apresenta coordenada.



**Figura 2.3.13** – Espectro de HMQC do complexo [FeCpDppe(HMI)][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>] em (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO

Pelo FT-IR é possível ver-se a banda do ciclopentadienilo a 3060 cm<sup>-1</sup>, as bandas do contra-íão a 1095 e 524 cm<sup>-1</sup> e ainda a 1029 e 638 cm<sup>-1</sup> as bandas do ligando 4(5)-(hidroximetil)imidazolo.

Pelas análises elementares confirma-se que o composto apresenta um grau de pureza elevado, contudo não se pode comparar com os três primeiros compostos sintetizados.

**Tabela 2.3.5** – Valores teóricos e experimentais das percentagens de carbono, hidrogénio, azoto e enxofre para o complexo [FeCpDppe(HMI)][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>]

	%C	%H	%N	%S
<b>Teórico</b>	56.41	4.60	3.65	4.18
<b>Experimental</b>	54.13	4.34	3.32	3.70

**Tabela 2.3.6** – Desvios químicos dos espectros de <sup>1</sup>H-NMR do composto de partida, dos ligandos e dos complexos sintetizados

Compostos	Cp	δ (ppm)		Ligando
		Dppe		
<b>FeCpDppeI</b>	4.23	8.10		
		7.43		-
		7.25		
<b>FeCpDppe(L<sub>1</sub>)</b>	4.37			7.80
				6.22
		7.80		3.41
		7.47		1.19
				0.76



			7.53
			7.07
			6.91
<b>1-Butilimidazolo</b>	-	-	3.99
			1.73
			1.25
			0.90
			7.77
		7.77	7.47
<b>FeCpDppe(L<sub>2</sub>)</b>	4.39	7.47	7.40
		7.40	7.30
			6.82
			4.67
			7.64
			7.35
			7.30
<b>1-Benzilimidazolo</b>	-	-	7.08
			6.93
			5.25
			2.84
		7.78	6.52
<b>FeCpDppe(L<sub>3</sub>)</b>	4.42	7.47	5.63
			7.70
<b>Imidazolo</b>	-	-	7.09
			7.48
			6.14
		7.80	3.57
<b>FeCpDppe(L<sub>4</sub>)</b>	4.37	7.48	3.39
			1.11
			7.51
			7.08
			6.90
			4.11
<b>1-(3-Aminopropil)imidazolo</b>	-	-	3.28
			3.12
			2.03
			1.91
			1.72
		7.78	6.10
<b>FeCpDppe(L<sub>5</sub>)</b>	4.40	7.48	5.63
			4.40
			7.56
<b>4(5)-Hidroximetilimidazolo</b>	-	-	6.94
			4.53

Na tabela 2.3.6 encontram-se os desvios químicos do espectro de próton para o precursor, para os complexos sintetizados e para os ligandos coordenados, de forma a facilitar a interpretação dos resultados.

Pela observação da tabela anterior podemos verificar que estes compostos têm comportamento idêntico na espectroscopia de próton. Em todos os compostos sintetizados o grupo ciclopentadienilo encontra-se desblindado em comparação com o mesmo grupo no composto de partida.

Os prótons dos grupos CH<sub>2</sub> da Dppe blindam após a coordenação deste tipo de ligandos e os restantes prótons desblindam ligeiramente ou mantêm-se na mesma posição.

Quanto aos prótons do ligando é notável uma blindagem destes aquando da coordenação ao centro metálico em todos os casos, excepto para o complexo com o ligando 1-benzilimidazolo.

## **2.4 Caracterização espectroscópica dos complexos**

### **2.4.1 Espectroscopia de <sup>1</sup>H-NMR**

Considerando as estruturas dos complexos obtidos é possível verificar que todos os espectros de próton apresentam desvios significativos e coerentes com o esperado quando comparados com os espectros dos ligandos livres e compostos de partida. Além disso, as integrações são, em quase todas as situações, concordantes com a estequiometria dos complexos.

Os sinais correspondentes aos anéis ciclopentadienilo apresentam-se como singuletos (4.30 – 4.90 ppm), e encontram-se em concordância com os valores encontrados na literatura para complexos catiónicos de Fe(II), nos mesmos solventes.

O efeito da coordenação dos ligandos por um átomo de azoto traduz-se numa blindagem dos prótons adjacentes a esse átomo, e uma desblindagem dos restantes prótons do ligando. Este efeito foi também encontrado na literatura para compostos com antracenos<sup>19</sup>.

Em muitos espectros é possível identificar-se um pico de intensidade variável entre 5.30 e 5.63 ppm que corresponde ao diclorometano (solvente usado na síntese e recristalização).

### **2.4.2 Espectroscopia de <sup>13</sup>C-NMR**

A atribuição dos desvios químicos foi efectuada recorrendo a técnicas bidimensionais (interacções <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C e <sup>13</sup>C-<sup>13</sup>C).

Os espectros de carbono apresentam um comportamento semelhante ao observado para os espectros de próton, assim, após a coordenação ao metal o desvio químico dos carbonos adjacentes ao azoto que se coordena blindam, enquanto os restantes carbonos desblindam, observa-se também uma desblindagem do pico de Cp.

#### 2.4.3 Espectroscopia de $^{31}\text{P}$ -NMR

Todos os espectros de fósforo apresentam um singuleto característico da fosfina coordenada, que demonstra a existência de uma equivalência entre os dois átomos de fósforo coordenados.

#### 2.4.4 Espectroscopia de 2D-NMR

Foi necessário recorrer a técnicas bidimensionais de COSY e HMQC para confirmar alguns picos e atribuir outros que não eram identificáveis utilizando apenas os espectros unidimensionais.

#### 2.4.5 Espectroscopia de IV

Nos espectros de IV dos compostos para além das bandas características dos ligandos, aparecem também as bandas características do anel ciclopentadienilo ( $\sim 3050\text{ cm}^{-1}$ ), da fosfina ( $\sim 1480\text{ cm}^{-1}$ ), e as bandas relativas ao contra-íão  $\text{CF}_3\text{SO}_3$  ( $\sim 31250$  e  $570\text{ cm}^{-1}$ ). Não se verificam diferenças significativas nas bandas dos ligandos após a sua coordenação ao centro metálico.

#### 2.4.6 Espectroscopia de UV-vis

Com a realização e estudo dos espectros electrónicos procurou-se inferir sobre a possível existência de bandas de transferência de carga  $\text{M} \leftarrow \text{L}$  ou  $\text{M} \rightarrow \text{L}$ .

Esta técnica é muito útil, pois no caso de complexos de metais de transição permite usar as bandas  $d-d$  e as bandas de transferência de carga para caracterizar as espécies formadas.

Os espectros de UV-vis dos compostos foram determinados em soluções resultantes de diluições a partir de uma solução-mãe de concentração  $10^{-3}\text{ M}$ .

A tabela 2.4.6.1 resume os dados dos espectros electrónicos para os vários complexos, ligandos e compostos de partida.

**Tabela 2.4.6.1** – Dados de UV-vis para os complexos, ligandos e composto de partida de ferro

Composto	$\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ( $\epsilon/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ )
$\text{FeCpDppeI}$	414 (990); 504 (400); 626 (240)
$[\text{FeCpDppe}(\text{L}_1)][\text{CF}_3\text{SO}_3]$	509 (826), 380 (1677)
$\text{L}_1$	303 (104)
$[\text{FeCpDppe}(\text{L}_2)][\text{CF}_3\text{SO}_3]$	500 (879), 379 (1775)
$\text{L}_2$	297 (251), 332 (100)
$[\text{FeCpDppe}(\text{L}_3)][\text{CF}_3\text{SO}_3]$	375 (980), 513 (566)
$\text{L}_3$	290 (642)
$[\text{FeCpDppe}(\text{L}_4)][\text{CF}_3\text{SO}_3]$	510 (400), 370 (1060)
$\text{L}_4$	274 (117)
$[\text{FeCpDppe}(\text{L}_5)][\text{CF}_3\text{SO}_3]$	389 (810), 491 (420)
$\text{L}_5$	270 (1204), 332 (411)

Os espectros electrónicos não mostram nenhuma banda adicional para além das esperadas para o fragmento  $[\text{FeCpDppe}]^+$  e ligandos coordenados, atribuídas a transições  $\pi \rightarrow \pi^*$  nos sistemas aromáticos envolvidos. Não são observáveis quaisquer bandas relativas a transferência de carga  $\text{M} \leftarrow \text{L}$  ou  $\text{M} \rightarrow \text{L}$ .

#### 2.4.7 Estudos electroquímicos por voltametria cíclica

A voltametria cíclica tem um papel importante na investigação de processos redox em compostos organometálicos, permitindo a obtenção de informação acerca da sua reactividade e do comportamento das espécies.

Com o objectivo de estudar o comportamento redox dos fragmentos organometálicos e dos ligandos coordenados, estudou-se o comportamento electroquímico dos complexos, e dos ligandos livres (1 e 2) por voltametria cíclica em acetonitrilo e em diclorometano. Foram utilizados os critérios usuais na avaliação da reversibilidade dos processos<sup>20</sup>:  $E_{\text{pa}} - E_{\text{pc}} = 59/n$  mV,  $|I_{\text{a}}/I_{\text{c}}| = 1$ ,  $E_{\text{p}1/2}$  independente da velocidade ( $v$ ) de varrimento e  $I$  proporcional a  $v_{1/2}$ . Nas tabelas 2.4.7.1 e 2.4.7.2 encontram-se resumidos os resultados obtidos e comparação com compostos análogos anteriormente estudados.

**Tabela 2.4.7.1** – Comparação dos dados electroquímicos dos compostos  $[\text{CpFe}(\text{dppe})(\text{L})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  ( $\text{L}=\text{L}_1\text{-L}_5$ ) em diclorometano a  $v=200$  mV/s

	$E_{\text{pa}}$ (V)	$E_{\text{pc}}$ (V)	$E_{1/2}$ (V)	$E_{\text{pa}} - E_{\text{pc}}$ (mV)	$I_{\text{c}}/I_{\text{a}}$
<b>FeL<sub>1</sub></b>	0.439	0.368	0.404	71	
	—	- 1.257	—	—	—
<b>FeL<sub>2</sub></b>	0.833	0.233	—	—	—
<b>FeL<sub>3</sub></b>	0.546	0.483	0.524	81	
<b>FeL<sub>4</sub></b>	0.365	0.272	0.319	93	
<b>FeL<sub>5</sub></b>	0.532	0.377	0.454	146	
<b>[CpRu(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(L<sub>1</sub>)]</b>	0.677	0.593	0.635	84	—
<b>X = CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup></b>	1.565	—	—	—	—
	—	- 0.68	—	—	—
<b>[CpRu(dppe)(L<sub>1</sub>)]</b>	0.940	0.863	0.902	77	—
<b>X = CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup></b>	1.589	—	—	—	—

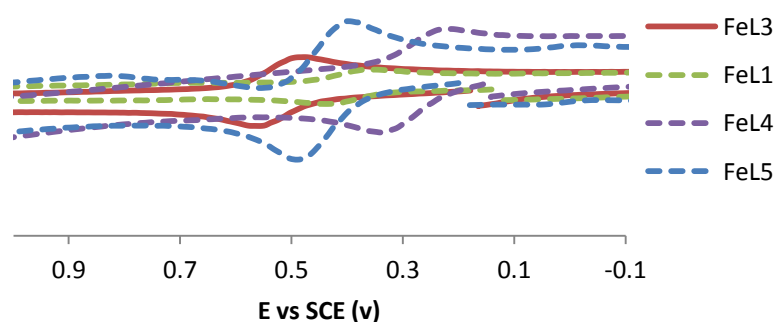
**Tabela 2.4.7.2** - Comparação dos dados electroquímicos dos compostos  $[\text{CpFe}(\text{dppe})(\text{L})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  ( $\text{L}=\text{L}_1\text{-L}_5$ ) em acetonitrilo  $v=200$  mV/s

	$E_{\text{pa}}$ (V)	$E_{\text{pc}}$ (V)	$E_{1/2}$ (V)	$E_{\text{pa}} - E_{\text{pc}}$ (mV)	$I_{\text{c}}/I_{\text{a}}$
<b>FeL<sub>1</sub></b>	0.389	0.317	0.353	72	

	0.783	—	—	—	—
	—	- 1.24	—	—	—
<b>FeL<sub>2</sub></b>	0.395	0.295	0.345	100	
<b>FeL<sub>3</sub></b>	0.430	0.356	0.393	74	
<b>FeL<sub>4</sub></b>	0.424	0.340	0.382	84	
	—	- 1.710	—	—	—
<b>FeL<sub>5</sub></b>	0.405	0.320	0.363	85	
<b>[CpFe(dppe)(NCMe)]</b>	0.763	0.683	0.723	80	1.0
<b>X = PF<sub>6</sub><sup>-</sup></b>					
<b>[CpRu(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(L<sub>1</sub>)]</b>	0.712	—	—	—	—
<b>X = CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup></b>	1.093	—	—	—	—
	—	- 0.989	—	—	—
<b>[CpRu(dppe)(L<sub>1</sub>)]</b>	0.808	0.734	0.771	74	—
<b>X = CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup></b>					

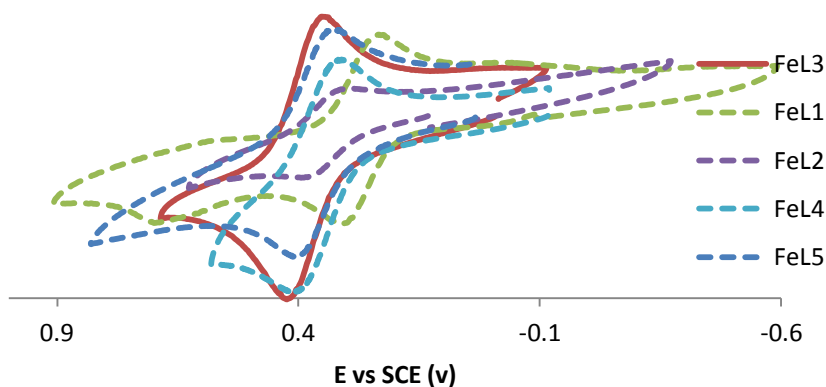
Pelos estudos de voltametria cíclica foi possível tirar-se algumas conclusões sobre os compostos, tais como, a substituição do azoto no anel imidazolo provoca em todos os casos e para ambos os solventes uma diminuição do potencial redox do centro de ferro (par Fe(II)/Fe(III)). As diferenças por substituição dão mais acentuadas para o diclorometano do que para o acetonitrilo.

A ordem dos potenciais redox do par Fe(II)/Fe(III) para o diclorometano são (figura 2.4.7.1) CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> < CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> < CH<sub>2</sub>OH < H.



**Figura 2.4.7.2** – Comparação dos voltamogramas dos compostos [FeCp(dppe)(L)][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>] (L<sub>1</sub>-L<sub>5</sub>) em diclorometano mostrando a tendência observada

Ordem dos potenciais redox do par Fe(II)/Fe(III) para o acetonitrilo é (figura 2.4.7.3)  $\text{CH}_2\text{Ph} < \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 < \text{CH}_2\text{OH} < \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2 < \text{H}$   
 Portanto, o comportamento nos dois solventes é ligeiramente diferente.



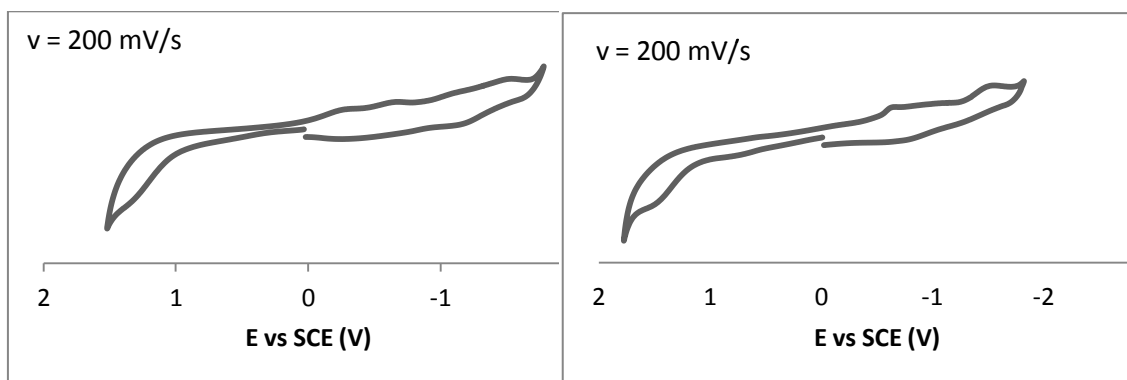
**Figura 2.4.7.3** – Comparação dos voltamogramas dos compostos  $[\text{FeCp}(\text{dppe})(\text{L})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  ( $\text{L}_1$ - $\text{L}_5$ ) em acetonitrilo mostrando a tendência observada

Observa-se labilidade dos ligandos derivados do butilimidazolo ( $\text{L}_1$  e  $\text{L}_4$ ) em acetonitrilo com a progressiva substituição do ligando imidazolo pelo ligando NCMe, formando complexo  $[\text{CpFe}(\text{dppe})(\text{NCMe})]^+$ . A sua presença foi confirmada por comparação com o voltamograma de uma amostra padrão no mesmo solvente.

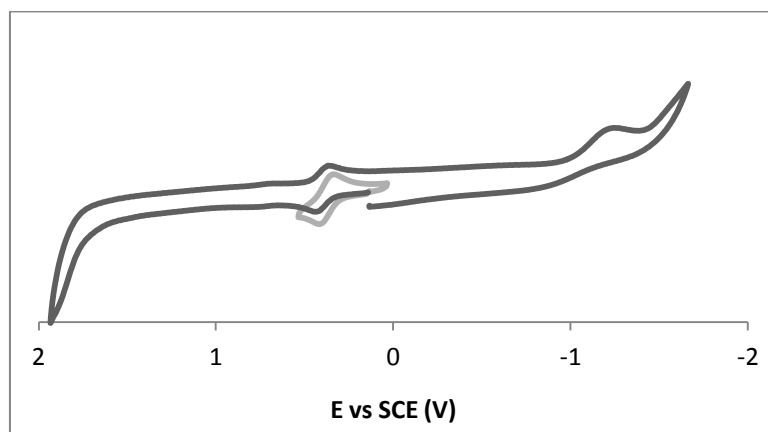
A substituição do grupo Ph por um grupo OH provoca um ligeiro aumento do potencial redox em acetonitrilo. Em diclorometano dado o carácter irreversível da onda de oxidação do centro de ferro, não é possível esta comparação.

A substituição do grupo metilo por um grupo  $\text{NH}_2$  na cadeia carbonada do butilimidazolo causa igualmente um aumento do potencial redox do centro de ferro.

#### 2.4.7.1 Voltamogramas do complexo [FeCpDppe(1-BI)][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>]

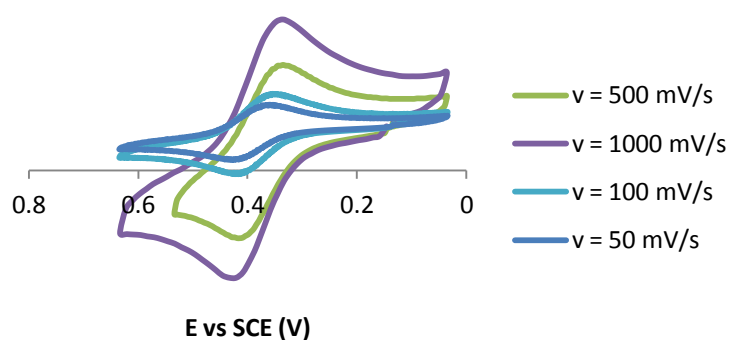


**Figura 2.4.7.1.1** – Voltamogramas do ligando 1-butilimidazolo em diclorometano (à esquerda) e em acetonitrilo (à direita)

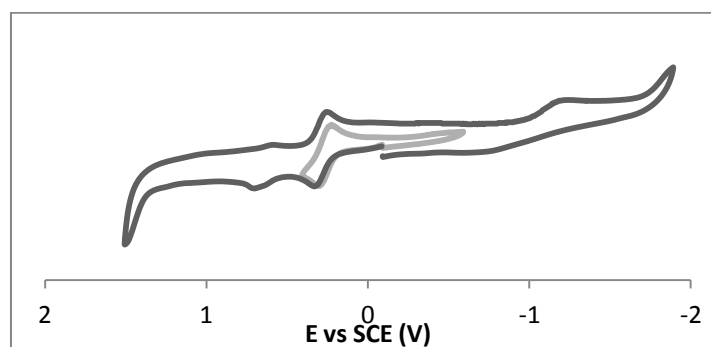


**Figura 2.4.7.1.2** – Voltamograma do complexo [FeCpDppe(1-BI)][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>], em diclorometano, na gama de potenciais -1.7 a 1.8V para v= 200 mV/s. A cinza mostra-se a reversibilidade do processo redox Fe(II)/Fe(III)

Pelo voltamograma anterior observa-se um processo redox quasi-reversível na zona de potenciais positivos e um processo redutivo irreversível na zona de potenciais negativos. O processo redox foi isolado e a sua reversibilidade estudada em função da velocidade de varrimento. A quasi-reversibilidade do processo é demonstrada na figura abaixo.



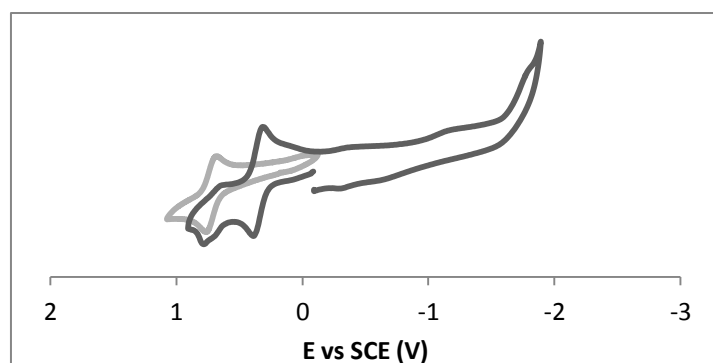
**Figura 2.4.7.1.3** – Voltamogramas do complexo  $[\text{FeCpDppe}(1\text{-BI})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  para diferentes velocidades de varrimento



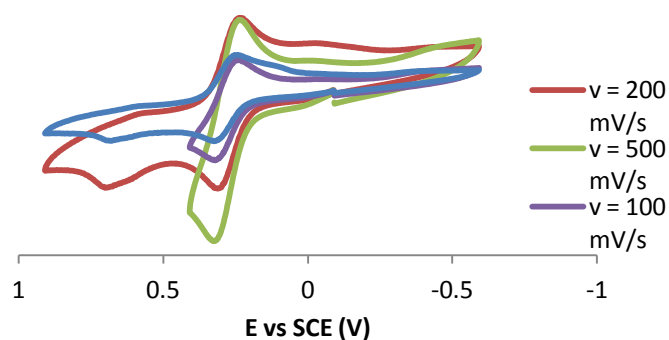
**Figura 2.4.7.1.4** – Voltamograma do complexo  $[\text{FeCpDppe}(1\text{-BI})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$ , em acetonitrilo, para uma velocidade de varrimento de 200 mV/s mostrando a reversibilidade do processo redox  $\text{Fe}^{\text{II}}/\text{Fe}^{\text{III}}$  (cinza)

Por este voltamograma é possível visualizar-se um processo de oxidação quasi-reversível na zona de potenciais positivos. Na zona de potenciais negativos aparece um processo redutivo que é dependente do limite de potencial positivo atingido. Este processo foi isolado e a sua reversibilidade estudada em função da velocidade de varrimento, o que mostra a quasi-reversibilidade do processo. Com o tempo aparece um segundo processo que parece ser devido à formação da espécie complexa  $[\text{FeCp}(\text{dppe})(\text{NCMe})]^+$ .



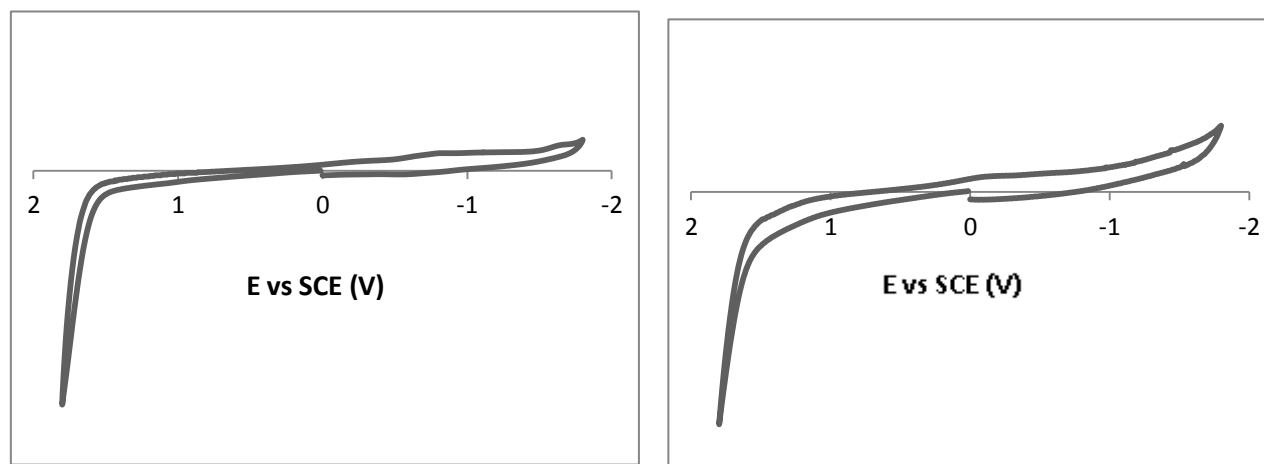


**Figura 2.4.7.1.5** – Voltamograma do complexo  $[\text{FeCpDppe}(1\text{-BI})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  (preto) e do complexo  $[\text{FeCp}(\text{dppe})(\text{NCMe})]^+$  (cinza) para  $v=200$  mV/s, em acetonitrilo



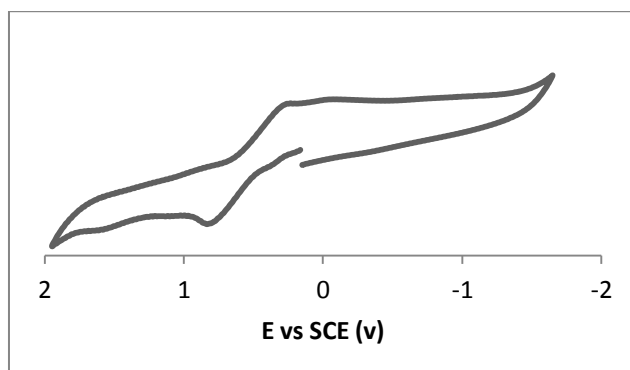
**Figura 2.4.7.1.6** – Voltamograma do complexo I para diferentes velocidades de varrimento, em acetonitrilo

#### 2.4.7.2 Voltamogramas do complexo $[\text{FeCpDppe}(\text{BIZ})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$



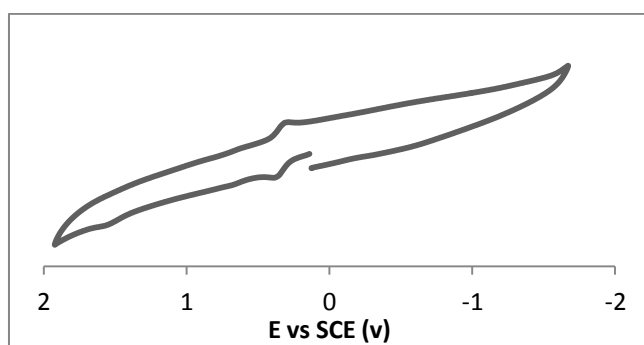
**Figura 2.4.7.2.1** – Voltamogramas do ligando 1-benzylimidazolo em diclorometano (à direita) e em acetonitrilo (à esquerda),  $v=200$  mV/s

Pelos voltamogramas anteriores verifica-se que não há processos redox visíveis em nenhum dos solventes para este ligando.



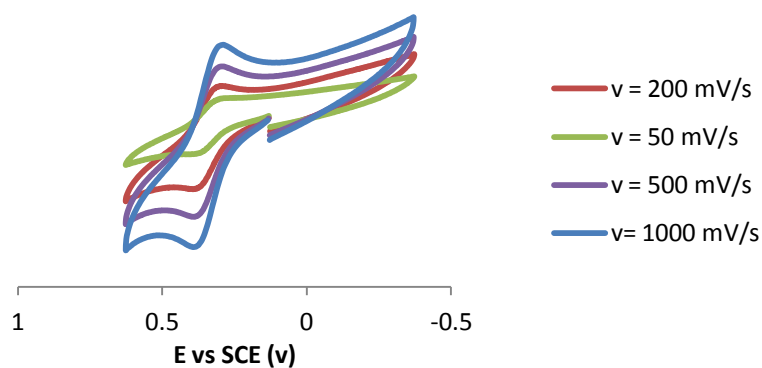
**Figura 2.4.7.2.2** – Voltamograma do complexo  $[\text{FeCpDppe}(\text{BIZ})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  em diclorometano para uma velocidade de varrimento de 200mV/s

Observa-se um processo de oxidação irreversível.



**Figura 2.4.7.2.3** – Voltamograma do complexo  $[\text{FeCpDppe}(\text{BIZ})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  em acetonitrilo para uma velocidade de varrimento de 200mV/s

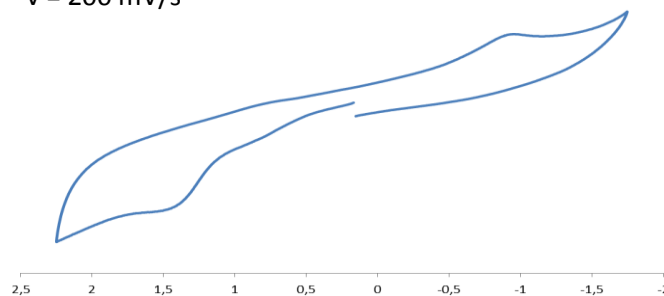
Observa-se um processo de oxidação quasi-reversível. Este processo foi isolado e a sua reversibilidade estudada em função da velocidade de varrimento, como se apresenta na figura abaixo.



**Figura 2.4.7.2.4** – Voltamograma do complexo  $[\text{FeCpDppe}(\text{BIZ})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  em acetonitrilo para diferentes velocidades de varrimento

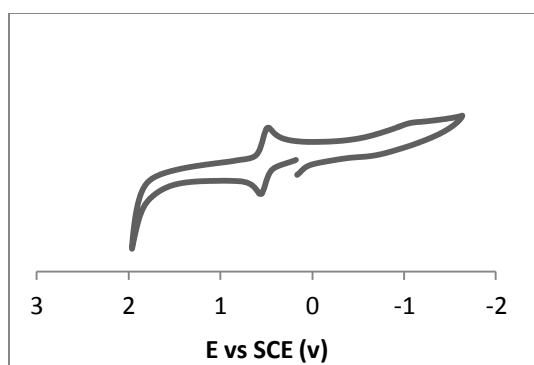
#### 2.4.7.3 Voltamogramas do complexo $[\text{FeCpDppe}(\text{IMZ})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$

$v = 200 \text{ mV/s}$



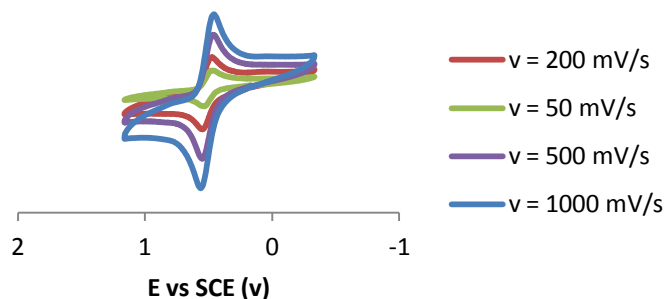
**Figura 2.4.7.3.1** – Voltamograma do ligando imidazolo em acetonitrilo

Não foi possível efectuar-se estudos de voltametria cíclica em diclorometano para este ligando devido a processos de deposição.

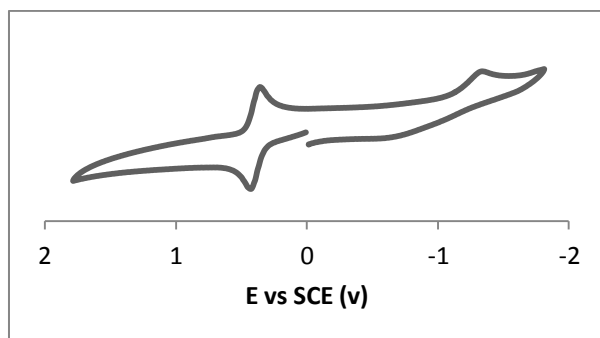


**Figura 2.4.7.3.2** – Voltamograma do complexo  $[\text{FeCpDppe}(\text{IMZ})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  em diclorometano para uma velocidade de varrimento de  $200 \text{ mV/s}$

Observou-se um processo de oxidação reversível que foi isolado e estudado em função da velocidade de varrimento, demonstrando-se quasi-reversível.

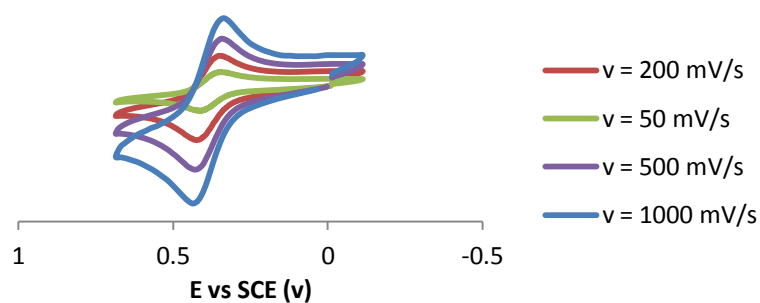


**Figura 2.4.7.3.3** – Voltamograma do complexo  $[\text{FeCpDppe(IMZ)}][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  em diclorometano para várias velocidades de varrimento



**Figura 2.4.7.3.4** – Voltamograma do complexo  $[\text{FeCpDppe(IMZ)}][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  em acetonitrilo para uma velocidade de varrimento de  $200 \text{ mV/s}$

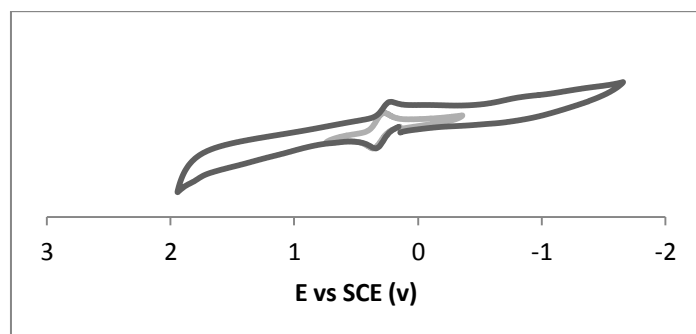
Um processo de oxidação quasi-reversível na zona de potenciais positivos. Na zona de potenciais negativos aparece um processo redutivo irreversível. O processo a potenciais positivos foi isolado e estudado em função da velocidade de varrimento e demonstrou ser quasi-reversível.



**Figura 2.4.7.3.5** – Voltamograma do complexo [FeCpDppe(IMZ)][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>] em acetonitrilo para várias velocidades de varrimento

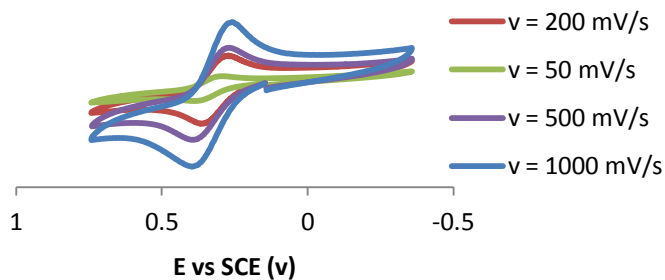
#### 2.4.7.4 Voltamogramas do complexo [FeCpDppe(API)][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>]

Não foi possível efectuar-se estudos de voltametria cíclica para o ligando 4 em nenhum dos solventes pois este interactua com o eléctrodo, formando outras espécies e impedindo as leituras.

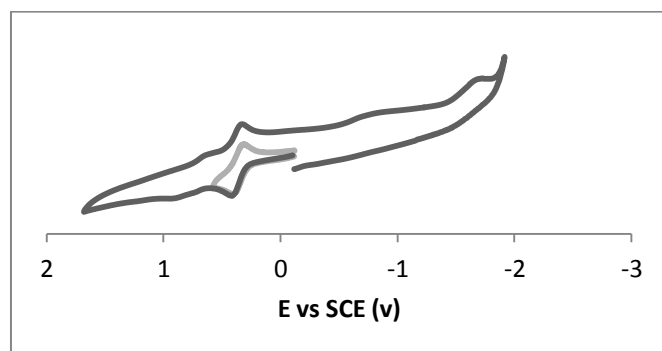


**Figura 2.4.7.4.1** – Voltamograma do complexo [FeCpDppe(API)][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>] em diclorometano para uma velocidade de varrimento de 200mV/s

Observa-se um processo de oxidação quasi-reversível na zona dos potenciais positivos, que foi isolado, como se mostra a seguir.



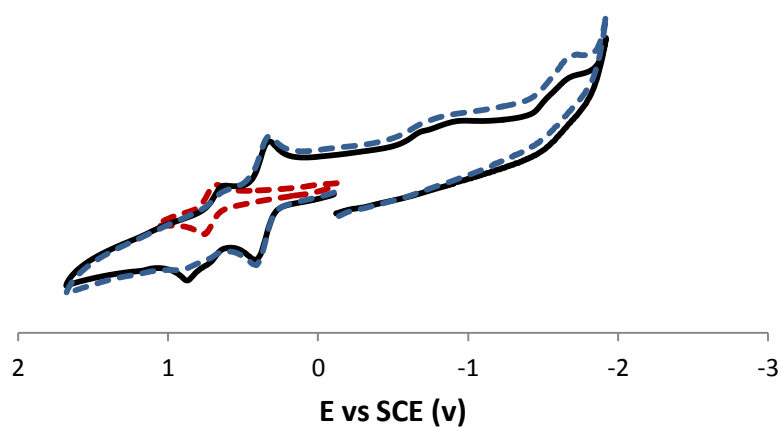
**Figura 2.4.7.4.2** – Voltamograma do complexo [FeCpDppe(API)][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>] em diclorometano para várias velocidades de varrimento



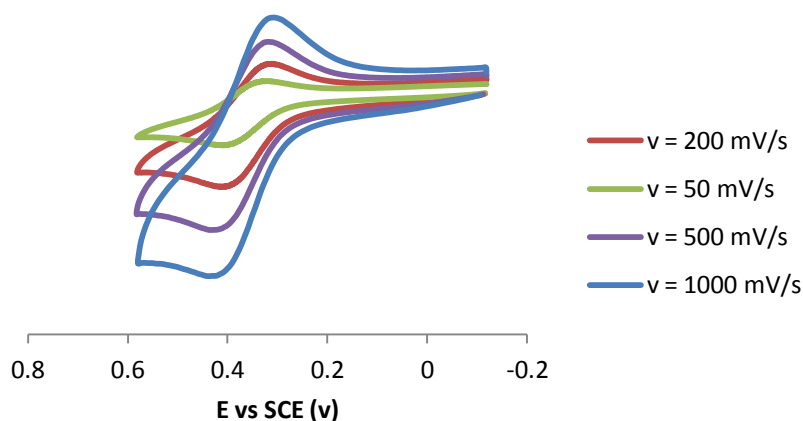
**Figura 2.4.7.4.3** – Voltamograma do complexo  $[\text{FeCpDppe(API)}][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  em acetonitrilo para uma velocidade de varrimento de 200mV/s

Observa-se um processo redox quasi-reversível na zona de potenciais positivos e um processo redutivo irreversível na zona de potenciais negativos.

O processo foi isolado e a sua reversibilidade estudada em função da velocidade de varrimento, o que mostra a quasi-reversibilidade do processo. Com o tempo aparece um segundo processo que parece ser devido à formação da espécie complexa  $[\text{FeCp(dppe)(NCMe)}]^+$ .

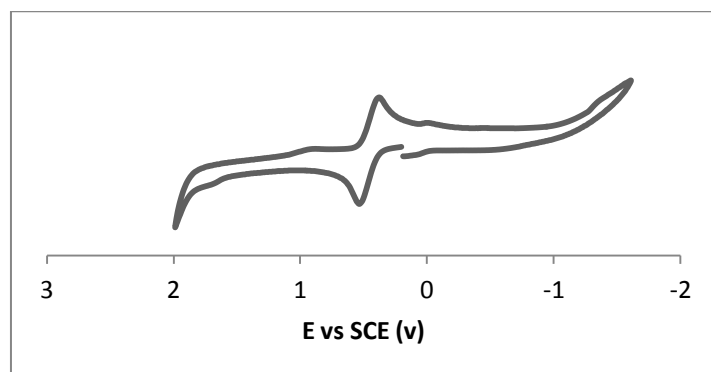


**Figura 2.4.7.4.4** – Voltamograma do complexo  $[\text{FeCpDppe(API)}][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  inicial (preto) e ao fim de algum tempo (azul tracejado) e do complexo  $[\text{FeCp(dppe)(NCMe)}]^+$  (vermelho tracejado) para  $v=200 \text{ mV/s}$



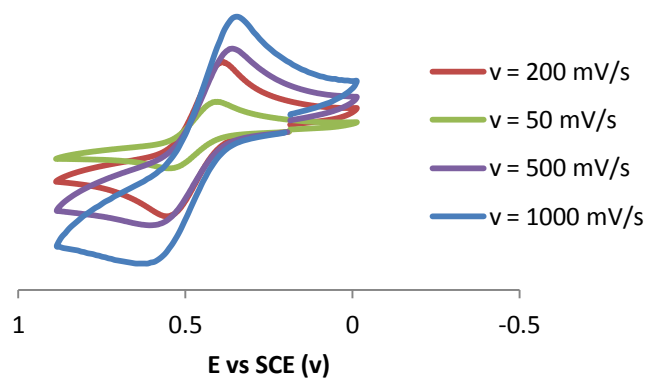
**Figura 2.4.7.4.5** – Voltamograma do complexo  $[\text{FeCpDppe(API)}][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  em acetonitrilo para diferentes velocidades de varrimento

#### 2.4.7.5 Voltamogramas do complexo $[\text{FeCpDppe(HMI)}][\text{CF}_3\text{SO}_3]$

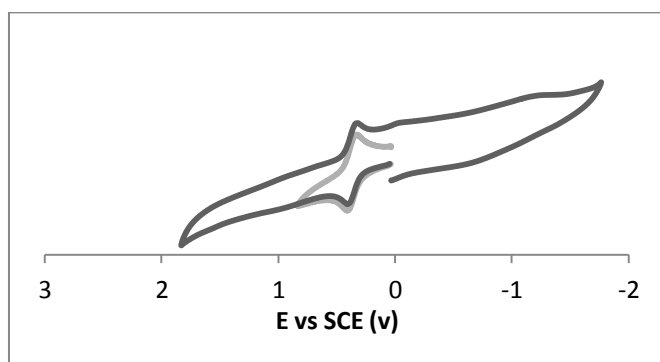


**Figura 2.4.7.5.1** – Voltamograma do complexo  $[\text{FeCpDppe(HMI)}][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  em diclorometano a 200mV/s

Observa-se o que se pensa que seja um processo de oxidação quasi-reversível na zona dos potenciais positivos. Este processo foi isolado mostrando a quasi-reversibilidade e um comportamento típico de irreversibilidade no processo de transferência electrónica.



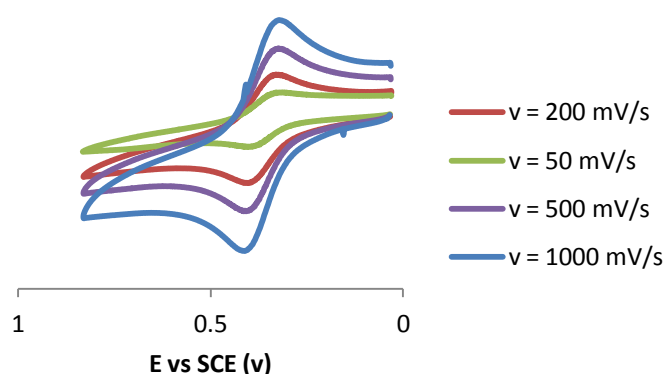
**Figura 2.4.7.5.2** – Voltamograma do complexo  $[\text{FeCpDppe(HMI)}][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  em diclorometano para várias velocidades de varrimento



**Figura 2.4.7.5.3** – Voltamograma do complexo  $[\text{FeCpDppe(HMI)}][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  em acetonitrilo a  $200 \text{ mV/s}$

Observa-se um processo de oxidação quasi-reversível na zona dos potenciais positivos, que foi isolado como se mostra na figura seguinte.





**Figura 2.4.7.5.4** – Voltamograma do complexo [FeCpDppe(HMI)][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>] em acetonitrilo para várias velocidades de varrimento

#### 2.4.8 Estudos cristalográficos por difracção de raios-x

A caracterização estrutural por difracção de raios X (DRX) para além da determinação do grupo espacial, permite fundamentalmente ver a posição relativa dos ligandos, inferir sobre a força das ligações e avaliar da existência de interacções intramoleculares.

Foi determinada a estrutura cristalina dos complexos I, III e V por DRX a partir de um monocristal obtido por difusão lenta de éter etílico em diclorometano. A resolução das estruturas foi realizada pelo Doutor Fernando Avecilla Porto na Universidade da Corunha.

Na tabela 2.4.8.1 são apresentados alguns dados cristalográficos para os compostos estudados. São também apresentados comprimentos e ângulos de ligação seleccionados (anexos III.I.I e III.I.II).

Os dados dos estudos de difracção de raios-x para o complexo III continuam em espera.

**Tabela 2.4.8.1** – Dados cristalográficos dos complexos [FeCpDppe(1BI)][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>] e [FeCpDppe(HMI)][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>]

	<b>Complexo I</b>	<b>Complexo V</b>
<b>Fórmula empírica</b>	C <sub>39</sub> H <sub>41</sub> F <sub>3</sub> Fe N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> P <sub>2</sub> S	C <sub>36</sub> H <sub>35</sub> F <sub>3</sub> Fe N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> P <sub>2</sub> S
<b>Massa molar (g mol<sup>-1</sup>)</b>	792.59	766.51
<b>Temperatura (K)</b>	100(2)	100 (2)
<b>Sistema cristalino</b>	Monoclínico	Ortorrômbico
<b>Grupo espacial</b>	P2(1)/c	P2(1)2(1)2(1)
<b>a (Å)</b>	18.518(2)	12.7600(9)
<b>b (Å)</b>	10.9010(15)	20.3242(16)
<b>c (Å)</b>	20.057(3)	26.721(2)
<b>α (°)</b>	90	90
<b>β (°)</b>	113.655(8)	90
<b>γ (°)</b>	90	90
<b>V(Å<sup>3</sup>)</b>	3708.6(8)	6929.8 (9)
<b>D<sub>c</sub> (g cm<sup>-3</sup>)</b>	1.420	1.469

Ambos os compostos têm o ferro coordenado ao anel ciclopentadienilo, aos dois átomos de fósforo da dppe e ao azoto do respectivo ligando. A geometria do complexo I é pseudo-octaédrica, pois os ângulos N-Fe-P e P-Fe-P são  $90^\circ$  ou próximos. O complexo V tem geometria octaédrica, pois os ângulos de coordenação ao ferro são todos de  $90^\circ$ .

## **Capítulo 3**

### **Avaliação da actividade biológica**

---



## Capítulo 3

### 3. Avaliação da actividade biológica

#### 3.1 Albumina do soro humano (HSA)

A albumina do soro humano é a proteína predominante do plasma. É sintetizada no fígado e circula como uma cadeia não-glicosilada, chegando ao sangue numa concentração de  $7.0 \times 10^{-4}\text{M}$ , aproximadamente<sup>17</sup>.

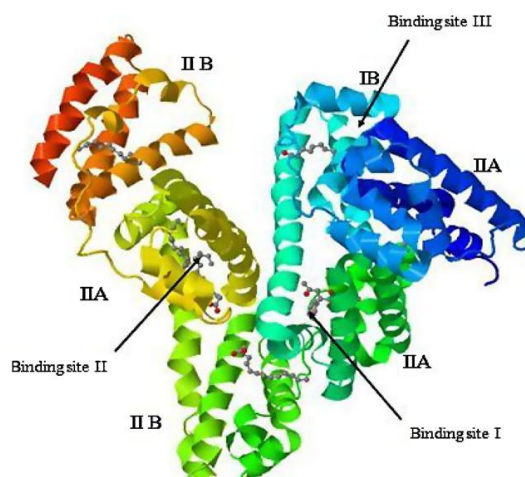
A HSA tem 585 resíduos de aminoácidos e contém três domínios estruturais semelhantes (I, II e III), cada um contendo dois sub-domínios (A e B) sendo estabilizada por 17 pontes dissulfureto e contendo 67% de hélice  $\alpha$ . A HSA contém dois locais preferenciais de ligação, *site* I e *site* II, e apenas um resíduo de triptofano (Trp-214) no sub-domínio IIA que é capaz de ligar a maior parte dos fármacos por fortes interacções hidrofóbicas<sup>17</sup>.

O principal papel da HSA é manter a pressão osmótica coloidal no sangue. Desempenha, ainda, um papel importante no transporte e deposição, distribuição e metabolismo de várias substâncias endógenas e exógenas, como os ácidos gordos, nutrientes, esteróides, iões metálicos, hormonas, enzimas e alguns fármacos pelo plasma sanguíneo para o seu alvo molecular<sup>18</sup>.

Esta proteína é especialmente conhecida pela sua capacidade de acomodar compostos, o que faz com que seja um alvo para uma grande variedade de fármacos. Em condições fisiológicas normais, a albumina do soro humano, comporta duas moles de moléculas de ácidos gordos, contudo ela consegue acomodar até seis moles em caso de doença<sup>19</sup>.

A capacidade de ligação da albumina revela-se também interessante no desenvolvimento de agentes de contraste para imagem por ressonância magnética providos de elevada retenção intravascular, tais como aqueles usados clinicamente para a visualização de estruturas vasculares e detecção de regiões de permeabilidade vascular anormal<sup>17</sup>.

Os estudos de interacção entre fármacos e as proteínas plasmáticas têm sido uma área de interesse na investigação da química biológica e farmacologia. A ligação dos fármacos à albumina aumenta a sua solubilidade no plasma, diminui a toxicidade e protege contra a oxidação. A distribuição farmacológica é maioritariamente controlada pela albumina, pois os fármacos circulam no plasma e atingem os alvos tecidulares pela ligação à HSA.



**Figura 3.1.1** - Estrutura cristalográfica da HSA. Cada domínio e sub-domínio estão representados com uma cor diferente<sup>17</sup>

Segundo Sudlow os aniões heterocíclicos ligam-se ao Sudlow's *site* I (localizado no sub-domínio IIA), enquanto o Sudlow's *site* II é preferido por carboxilatos aromáticos. Notavelmente a varfarina, um fármaco anticoagulante, e o ibuprofeno, um anti-inflamatório não esteróide, são considerados ligandos estereótipo para o *Sudlow's site* I e *Sudlow's site* II, respectivamente<sup>20</sup>.

Esta proteína plasmática é capaz de conter sete equivalentes de ácidos gordos de cadeia longa em vários sítios com afinidades diferentes. Os ácidos gordos são efectivos na regulação alostérica da ligação ao *Sudlow's site* I. Notavelmente a HSA sofre isomerização conformacional reversível dependente do pH e do efeito alostérico<sup>21</sup>.

A albumina acumula-se nos tecidos inflamados e nos tumores, encontrando-se nestes em maiores quantidades do que nas células normais e podendo servir como transportador de vários fármacos anticancerígenos, como é o caso do clorambucil e da doxorubicina, fármacos já mencionados anteriormente.

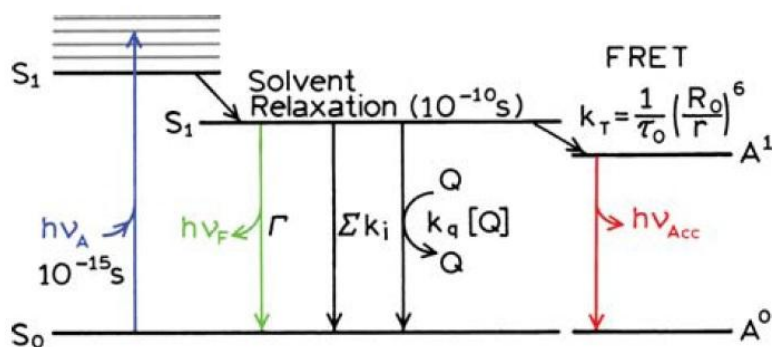
## 3.2. Espectroscopia de fluorescência

### 3.2.1 O fenómeno físico

Luminescência é a emissão de luz de qualquer substância a partir de estados electronicamente excitados. É possível distinguir dois tipos de luminescência, consoante a multiplicidade de *spin* do estado excitado: a fosforescência é a emissão a partir de estados tripletos excitados, enquanto a fluorescência diz respeito à emissão a partir de estados singuletos excitados.

A fluorescência é observada, maioritariamente, em espécies aromáticas. Algumas proteínas contêm resíduos de aminoácidos fluorescentes, como é o caso do triptofano da albumina, e podem ser estudadas recorrendo a esta técnica. Noutras, que não contenham grupos fluorescentes, pode usar-se a técnica de derivação de amostras na qual se ligam grupos fluorescentes em posições convenientes.

Os processos de absorção e fluorescência são representados pelo diagrama de *Jabloński*. A absorção de um fóton de energia  $h\nu_A$  para níveis electrónicos e vibracionais excitados ocorre quase instantaneamente, sem que haja possibilidade de rearranjo significativo dos núcleos (princípio de Franck-Condon). Dá-se então relaxação rápida para o nível vibracional mais baixo do primeiro estado electrónico singuleto excitado,  $S_1$ . Como a escala de tempo deste processo é mais rápida do que a emissão de fluorescência, esta dá-se quase sempre a partir do estado  $S_1$ . Duas consequências deste fenómeno são a independência da forma do espectro de emissão relativamente ao comprimento de onda da radiação de excitação e o deslocamento deste espectro relativamente ao de absorção (*i. e.*, os fótons emitidos têm energia  $h\nu_F < h\nu_A$  – desvio de Stokes)<sup>29</sup>.



**Figura 3.2.1.1** – Diagrama de *Jablonski* com extinção de fluorescência colisional e transferência de energia (FRET). O símbolo  $\Sigma k_i$  é usado para representar os caminhos não-radiativos para o estado fundamental à parte da extinção e do FRET<sup>29</sup>

A fluorescência envolve um processo permitido por *spin* (manutenção da multiplicidade entre os estados inicial excitado  $S_1$  e final fundamental  $S_0$ ) que é rápido e ocorre por emissão de um fóton.

Para além da emissão de fluorescência, as moléculas podem voltar a  $S_0$  por processos não fluorescentes (que incluem a conversão no estado electrónico tripleto, *conversão inter-sistemas*, com eventual emissão posterior de fosforescência), com constante de velocidade (de 1ª ordem)  $k_{NF}$ . O rendimento quântico  $\phi$ , definido como a razão entre o número de fótons emitidos e os absorvidos, depende dos valores relativos de  $k_{NF}$  e da constante de velocidade de emissão de fluorescência  $k_F$ , através de  $\phi = k_F / (k_F + k_{NF})$ . Assim, tem-se  $\phi \approx 1$  quando  $k_F \gg k_{NF}$ . Outro parâmetro de muito interesse é o tempo de vida do estado excitado (instante para o qual a probabilidade de sobrevivência do estado excitado de uma molécula excitada a tempo 0 é  $1/e \approx 37\%$ ),  $\tau = 1/(k_F + k_{NF})$ . Valores típicos de tempos de vida do estado excitado  $\tau$  (que é o tempo médio decorrido entre a excitação e o retorno ao estado fundamental) são de 1 a 10 ns.  $\phi$  e  $\tau$  podem ser medidos experimentalmente,  $\phi$  em experiências de estado estacionário (iluminação contínua) e  $\tau$  em experiências de estado transiente (excitação com pulsos de luz de duração  $< 1$  ns). Ambos variam com o meio em que se encontra o fluoróforo e aumentam com a diminuição de processos não radiativos, o que pode acontecer, nomeadamente, por aumento da “rigidez” da molécula, conforme verificado na associação de um composto a um outro, o que equivale a inseri-lo num meio de maior rigidez<sup>29</sup>.

### 3.2.2 Extinção de fluorescência (*quenching*)

Uma grande variedade de moléculas ou iões pode fazer diminuir a intensidade de fluorescência, por processos globalmente denominados de *extinção (quenching)*. Na extinção colisional o estado excitado do fluoróforo é desactivado por colisão (encontro difusivo) com outra molécula em solução (o extintor, Q), sem que exista alteração química das moléculas no processo. A diminuição de intensidade de fluorescência ( $I$ ) relativamente à situação de ausência de extintor ( $I_0$ ), é dada pela equação de Stern-Volmer,

$$I/I_0 = 1 + k_Q \tau [Q]$$

onde  $\tau$  é o tempo de vida nestas últimas condições,  $k_Q$  é a constante de velocidade de extinção (de 2ª ordem),  $I$  é a intensidade de fluorescência e  $I_0$  é a intensidade de fluorescência do fluoróforo. A extinção de fluorescência é um método útil na determinação da acessibilidade (e posição) de fluoróforos em polímeros, proteínas ou membranas. As intensidades de fluorescência de um fluoróforo “imobilizado” numa ligação com uma macromolécula são muito afectadas por um extintor de fluorescência que existe em solução. A eficiência de extinção será tanto maior quanto mais próximas forem as localizações transversais do fluoróforo e destes grupos extintores.

Existem dois tipos de situações possíveis; uma na qual o complexo em análise possui fluorescência intrínseca cuja intensidade aumenta quando se liga à albumina. Este aumento de intensidade de fluorescência com o aumento da concentração de albumina está relacionado com a diminuição dos processos não radiativos, com a vibração e com o aumento da rigidez da molécula. Se a intensidade de fluorescência diminui com o aumento da concentração de albumina, significa que esta é considerada um *quencher*, ou seja, dessa interacção resulta um aumento os processos não radiativos e, consequentemente, diminui a intensidade de fluorescência. A outra situação ocorre quando o complexo não tem fluorescência intrínseca. Nesse caso, é necessário usar uma sonda fluorescente que interactue com a albumina e espera-se que a intensidade de fluorescência se altere com o aumento de concentração de complexo. No caso do complexo em estudo poder competir com o fluoróforo e poder deslocá-lo da albumina, a intensidade de fluorescência observada irá diminuir. Pode também acontecer a formação de um complexo ternário [sonda – albumina – complexo] e esperam-se alterações na intensidade de fluorescência (aumento ou diminuição, dependendo dos casos). Para que se observe competição com a sonda, porém, é fundamental que a afinidade de ambos os complexos pela albumina seja semelhante, ou seja, que possuam constantes de ligação semelhantes.

### 3.2.3 A fluorescência e a albumina

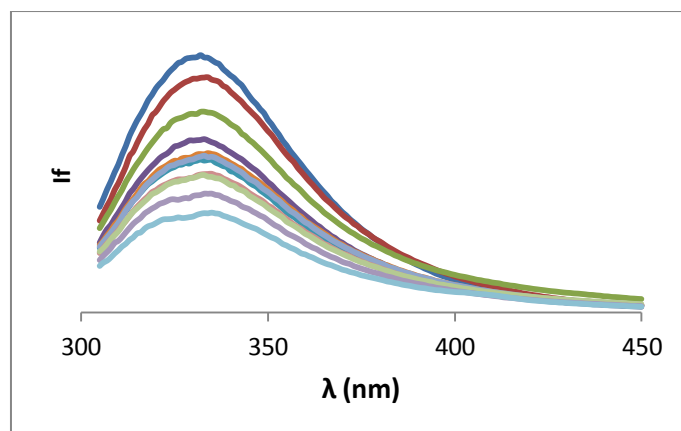
A espectroscopia de fluorescência é um método efectivo para explorar a interacção entre pequenas moléculas e bio-macromoléculas. Pela literatura sabe-se que a fluorescência da HSA depende dos resíduos de triptofano, tirosina e fenilalanina.

A fenilalanina tem um pequeno campo quântico e a fluorescência da tirosina é quase totalmente extinta se esta estiver ionizada ou perto de um grupo amina, de um grupo carboxilo, ou do triptofano. Assim, a fluorescência da albumina é resultado do resíduo Trp-214 no sub-domínio IIA. Quando pequenas substâncias moleculares se ligam à



HSA as mudanças na sua fluorescência intrínseca são induzidas por um micro-ambiente do resíduo de Trp.

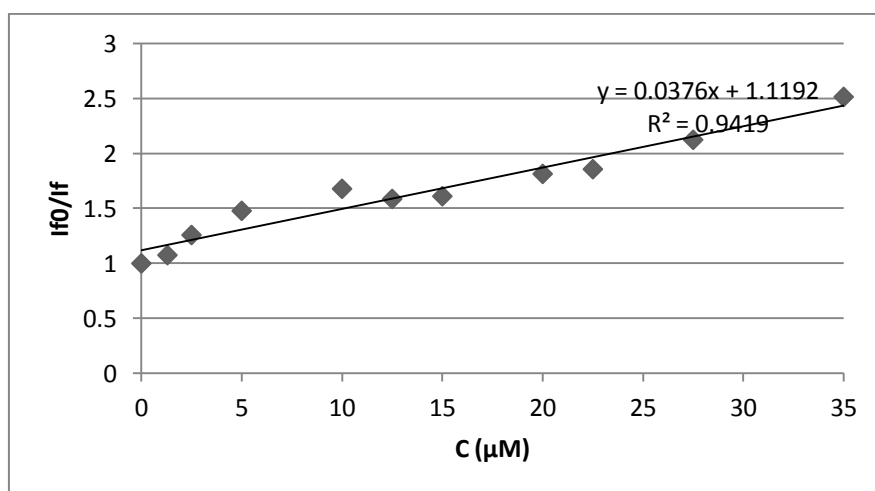
O espectro de emissão de fluorescência da HSA a várias concentrações do complexo I encontra-se na **Figura 3.2.3.1**.



**Figura 3.2.3.1** – Espectro de emissão de fluorescência da HSA a várias concentrações para o complexo I

A albumina apresenta uma fluorescência de emissão forte a 280 nm, enquanto o complexo estudado não tem fluorescência intrínseca nas condições experimentais apresentadas. Com o aumento da concentração do complexo I a intensidade de fluorescência é reduzida. A extinção forte da fluorescência da albumina indica que o complexo I se liga a esta, modificando o seu micro-ambiente à volta do resíduo de triptofano e a sua estrutura ternária.

A intensidade da fluorescência de um composto pode diminuir por uma variedade de interações moleculares, tais como reacções de estado excitado, rearranjos moleculares, transferências de energia e *quenching* colisional. *Quenching* colisional ou dinâmico refere-se a um processo em que o fluoróforo e o *quencher* entram em contacto durante um período do estado excitado, enquanto o *quenching* estático se refere à formação de um complexo fluoróforo-*quencher*.



**Figura 3.2.3.2** – Gráfico da intensidade de fluorescência em função da concentração de composto (Stern-Volmer)

O gráfico anterior é proveniente da equação de Stern-Volmer e através dele podemos saber que a constante de ligação do composto à albumina é  $3,76 \times 10^4$  M.

### 3.3 Estudos citotóxicos

Os estudos citotóxicos foram realizados pela Doutora Fernanda Marujo na Unidade de Ciências Químicas e Radiofarmacêuticas nas instalações do Instituto Tecnológico e Nuclear/Instituto Superior Técnico, em Sacavém.

Para as linhas celulares tumorais do ovário A2780, sensíveis e resistentes à cisplatina, da cervical HeLa e da mama MCF7 foram feitas culturas em RPMI com suplemento de soro bovino fetal inactivado a 10% e penicilina/streptomicina a 1%, a 37°C numa atmosfera com 5% de CO<sub>2</sub>.

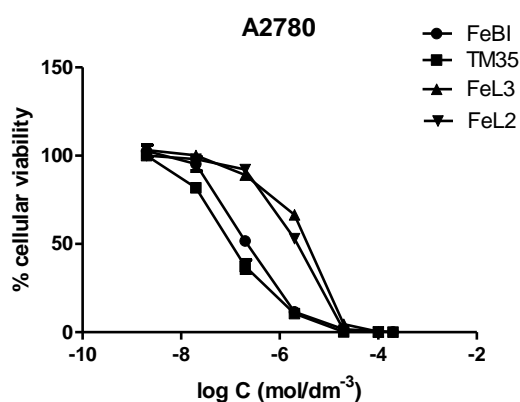
As células aderiram em monocamada e foram colhidas por digestão com tripsina-EDTA. A viabilidade celular foi avaliada usando um ensaio colorimétrico baseado no sal tetrazólio MTT (Brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio), que é reduzido pela succinato desidrogenase mitocondrial, nas células metabolicamente activas, para insolubilizar os cristais púrpura de formazan. Para este propósito as células foram colocadas em 96 poços esterilizados com uma densidade que assegura o crescimento exponencial das amostras de controlo não tratadas durante a experiência.

Durante 24 horas as células assentaram com a adição de séries diluídas dos compostos em teste num meio fresco em alíquotas de 200 µL por poço. Os ligandos e os complexos foram previamente solubilizados em DMSO e depois no meio. A concentração de DMSO na cultura celular não excedia 1%. A cisplatina foi solubilizada na solução salina e depois adicionada na mesma concentração usada para os compostos. Após exposição contínua aos compostos por 72 horas, a 37°C e a 5% de CO<sub>2</sub>, o meio foi removido e as células incubadas com 200 µL de solução de MTT em PBS. Após 3 ou 4 horas nas mesmas condições de temperatura e concentração de CO<sub>2</sub> a solução foi removida e os cristais de formazan formados nas células foram dissolvidos em 200 µL de DMSO por agitação.

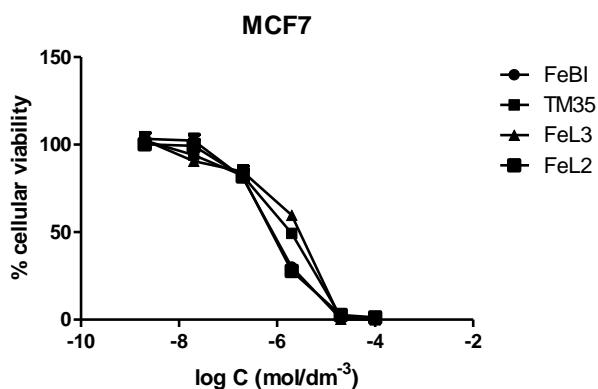
A viabilidade celular foi avaliada por medidas de absorvância a 570 nm usando um espectrofotómetro (PowerWave Xs, Bio-Tek Instruments, Winooski, VT, USA). Os efeitos citotóxicos dos compostos foram quantificados pelo cálculo da concentração de fármaco que inibe o crescimento celular tumoral em 50% (IC<sub>50</sub>), baseado numa regressão não-linear dose-resposta (GraphPad Prism software). Todos os compostos foram testados em, pelo menos, duas experiências e cada uma com oito réplicas por concentração.

A citotoxicidade dos complexos foi testada numa cultura celular humana tumoral com concentrações entre 0.2 nM e 20 µM. O efeito dos complexos e do composto de referência (cisplatina) no crescimento dessa linha celular foi avaliado após 72h de exposição contínua dos compostos. As curvas dose-resposta dos compostos encontram-se a seguir.

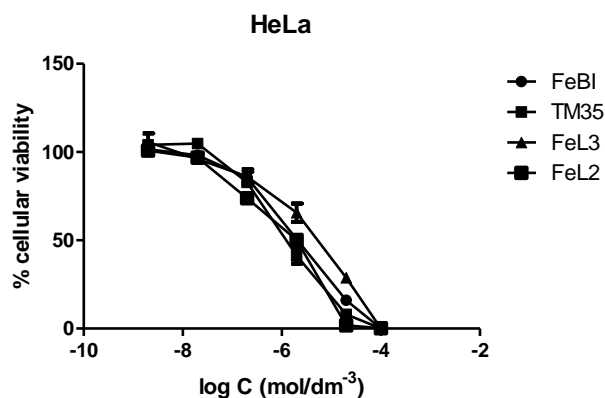
Por questões técnicas não foi possível estudar-se a citotoxicidade de todos os compostos sintetizados, por esse motivo apresentam-se de seguida os resultados obtidos para três desses compostos.



**Figura 3.3.1** – Curvas dose-resposta dos complexos  $[\text{FeCpDppe}(\text{Pyd})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  (TM5),  $[\text{FeCpDppe}(1\text{-BI})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  ( $\text{FeL}_1$ ),  $[\text{FeCpDppe}(\text{BIZ})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  ( $\text{FeL}_2$ ) e  $[\text{FeCpDppe}(\text{IMZ})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  ( $\text{FeL}_3$ ) para a linha celular tumoral do ovário



**Figura 3.3.2** – Curvas dose-resposta dos complexos  $[\text{FeCpDppe}(\text{Pyd})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  (TM5),  $[\text{FeCpDppe}(1\text{-BI})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  ( $\text{FeL}_1$ ),  $[\text{FeCpDppe}(\text{BIZ})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  ( $\text{FeL}_2$ ) e  $[\text{FeCpDppe}(\text{IMZ})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  ( $\text{FeL}_3$ ) para a linha celular tumoral da mama



**Figura 3.3.3** – Curvas dose-resposta dos complexos [FeCpDppe(Pyd)][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>] (TM5), [FeCpDppe(1-BI)][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>] (FeL<sub>1</sub>), [FeCpDppe(BIZ)][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>] (FeL<sub>2</sub>) e [FeCpDppe(IMZ)][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>] (FeL<sub>3</sub>) para a linha celular tumoral da cervical

Pelas curvas dose-resposta é possível obter-se os valores para os quais a actividade de uma população é inibida em 50%, retirando o valor da concentração a 50% da viabilidade celular. Os valores para cada composto estudado encontram-se descritos na tabela 3.3.1.

Por estudos citotóxicos anteriores sabe-se que o contra-íão CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>, comum a todos os compostos, não apresenta actividade para concentrações até 200 μM, o que significa que a complexação é essencial para a sua actividade. Sabe-se, também, que os ligandos estudados não apresentam citotoxicidade por eles mesmos. Contudo para o composto de partida de ferro verifica-se que apresenta valores de IC<sub>50</sub> de 1.60 μM, como está descrito na tabela que se segue.

**Tabela 3.3.1** – Concentrações dos compostos para as quais é inibida a actividade de 50% da população em linhas de células tumorais do ovário (A2780), da mama (MCF7) e da cervical (HeLa)

Composto	IC <sub>50</sub> (μM) 72h A2780	IC <sub>50</sub> (μM) 72h MCF7	IC <sub>50</sub> (μM) 72h HeLa
Cisplatina	1.90 ± 0.10	28.00 ± 6.00	0.83 ± 0.02
FeCpDppeI	1.60 ± 0.25	-	-
TM5*	0.12 ± 0.02	0.17 ± 0.03	1.30 ± 0.25
Pyd	Não citotóxico	-	-
FeL <sub>1</sub>	0.22 ± 0.04	0.84 ± 0.13	2.10 ± 0.40
L <sub>1</sub>	Não citotóxico	-	-
FeL <sub>2</sub>	2.00 ± 0.25	0.81 ± 0.14	1.40 ± 0.35

<b>FeL<sub>3</sub></b>	<b>3.00 ± 0.50</b>	<b>2.30 ± 0.60</b>	<b>5.10 ± 1.80</b>
------------------------	--------------------	--------------------	--------------------

\*TM5 = [FeCpDppe(Pyd)][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>], Pyd = Piridazina (Este complexo não foi sintetizado neste trabalho. Nos gráficos aparece descrito como TM35, contudo a abreviatura correcta é TM5)

Pela observação da tabela anterior é possível verificar que os compostos TM5 e FeL<sub>1</sub> apresentam melhores resultados citotóxicos do que a cisplatina, para a linha celular tumoral do ovário. Conclui-se, ainda, que o composto de partida de ferro também é ligeiramente mais citotóxico do que a cisplatina.

Para a linha celular do cancro da mama verifica-se que todos os complexos sintetizados são bastante mais citotóxicos do que a cisplatina, contudo o complexo FeL<sub>3</sub> é necessário numa concentração superior à necessária para os seus análogos.

Quanto à linha celular HeLa (cancro cervical) nenhum dos compostos sintetizados é mais citotóxico do que a cisplatina, contudo os compostos TM5 e FeL<sub>2</sub> são eficazes a concentrações relativamente baixas e próximas da cisplatina.



## **Capítulo 4**

### **Conclusões e Perspectivas**

---





## Capítulo 4

### 4.1 Conclusões e Perspectivas

Como foi referido anteriormente, o objectivo deste trabalho era a síntese de novos complexos organometálicos de ferro e sua avaliação enquanto potenciais agentes antitumorais. Os complexos de ferro sintetizados são análogos de compostos de ruténio, para os quais existem resultados de estudos citotóxicos promissores.

No presente trabalho foram sintetizados cinco novos complexos organometálicos contendo o fragmento  $\{(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)\text{Fe}\}$ , tendo sido três destes compostos avaliados biologicamente: um deles por espectroscopia de fluorescência, para se testar se eventualmente poderão ser transportados no sangue pela albumina; e os três por estudos citotóxicos em linhas celulares cancerígenas, para testar a capacidade dos compostos destruírem este tipo de células.

Os estudos citotóxicos foram realizados em três linhas de células tumorais humanas. Para a linha celular do cancro cervical todos os compostos se revelaram menos citotóxicos do que a cisplatina, sendo que os valores de  $\text{IC}_{50}$  da cisplatina são da ordem de  $0.83\ \mu\text{M}$  e para os compostos em estudos são compreendidos entre  $1.3$  a  $5.1\ \mu\text{M}$ . Contudo para a linha celular do carcinoma da mama todos os compostos revelaram ser muito mais citotóxicos ( $0.17 \leq c\ (\mu\text{M}) \leq 2.3$  do que a cisplatina ( $28\ \mu\text{M}$ ). Finalmente para a linha celular do ovário apenas os compostos  $[\text{FeCpDppe}(\text{Pyd})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  ( $0.12\ \mu\text{M}$ ) e  $[\text{FeCpDppe}(1\text{-BI})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  ( $0.22\ \mu\text{M}$ ) revelaram ser mais citotóxicos do que a cisplatina ( $1.9\ \mu\text{M}$ ).

Conclui-se, então, que os melhores resultados são os dos complexos I e II, que têm excelentes actividades (cerca de 30 vezes superior à cisplatina) na linha celular resistente do adenocarcinoma da mama, e para o complexo III que é cerca de 10 vezes mais citotóxico que a cisplatina para a mesma linha celular.

O único composto da família estudado por espectroscopia de fluorescência demonstrou que existe uma forte interacção entre este e a albumina do soro humano, perto do *site* do resíduo de triptofano, o que é vantajoso pois esta ajuda no transporte de fármacos.

Futuramente seria interessante detalhar a interacção HSA-composto através do estudo do mecanismo de extinção de fluorescência que se observa, de forma a confirmar a formação de um aducto proteína-complexo. Para isso poderia usar-se fluorescência resolvida no tempo, para determinar os tempos de vida.

Outra abordagem para continuação deste trabalho poderia ser estudar a interacção destes compostos com o DNA, pois pelo facto de todos eles possuírem uma fosfina como coligando indica que estes podem facilmente ligar-se covalentemente aos azotos doadores do DNA, por substituição destes coligandos.

Em conclusão pode dizer-se que o objectivo desta tese foi cumprido e que este trabalho deixa, ainda, inúmeras abordagens em aberto para serem exploradas.



## Capítulo 5

### Descrição Experimental

---



## Capítulo 5

### 5. Descrição Experimental

#### 5.1 Considerações Gerais

As sínteses dos complexos organometálicos descritas foram realizadas em linha de vácuo e atmosfera de azoto, tendo-se recorrido para seu manuseamento ao uso de técnicas de *Schlenk*.

#### 5.2 Solventes

Os solventes usados nas reacções e nas recristalizações foram previamente purificados de acordo com técnicas publicadas<sup>32</sup>, recorrendo-se ao agente de pré-secagem adequado e destilados com o seu secante específico.

#### 5.3 Caracterização Espectroscópica

##### *Espectroscopia de Infravermelho*

Os espectros de infravermelho dos compostos foram obtidos num espectrofotómetro Mattson Satellite FTIR com pastilhas de KBr preparadas ao ar, sem qualquer calibração extra.

##### *Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear*

Os espectros de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$ , HMQC, HMBC e COSY foram efectuados num espectrómetro Bruker Avance de 400 MHz, à temperatura ambiente. A Acetona- $d_6$  deuterada (99,8%) foi usada tal qual como foi comercializada. Os desvios químicos são dados em partes por milhão (ppm), usando-se como padrão interno o TMS (0,00 ppm) a 0,03%.

##### *Espectroscopia de Ultravioleta-Visível*

Os espectros electrónicos dos compostos foram realizados ao ar, em células de quartzo, usando-se como solventes o diclorometano e o metanol num espectrofotómetro Shimadzu 1630.

##### *Análise Elementar C, H, N e S*

As determinações das percentagens de carbono, hidrogénio, azoto e enxofre dos complexos foram realizadas no Laboratório de Análises dos Instituto Superior Técnico, num equipamento *Fisons Instrument*, modelo EA1108.

##### *Estudo das estruturas cristalinas por Difracção de Raios-X*

A caracterização tridimensional dos complexos foi efectuada num difractómetro Bruker SMART Apex CCD a 100 K usando um monocromador de grafite e radiação  $K\alpha$  por uma fonte de Molibdénio, pelo Doutor Fernando Avecilla Porto, do Departamento de Química Fundamental da Universidade da Corunha.

Todas as estruturas foram resolvidas através de métodos directos com o programa SHELXS97 e refinadas com o programa SHELXL97. Todas as representações gráficas foram realizadas utilizando os programas ORTEP-3 for Windows88 e Mercury 1.1.2.

#### 5.4 Voltametria Cíclica

Os estudos electroquímicos foram realizados num potenciostato/galvanostato EG&G Princeton Applied Research Model 273 A, sendo a aquisição dos dados feita por computador e o software Electrochemistry PowerSuite v2.51 da Princeton Applied Research. Os voltamogramas cíclicos foram obtidos a partir de soluções 0.1 M do electrólito de suporte n-Bu<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub> em CH<sub>3</sub>CN e em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, usando-se uma célula constituída por três eléctrodos de fio de platina (1.0 mm de diâmetro); como referência foi usado um pseudo-eléctrodo de prata, conectado à solução por um capilar de Luggin; como eléctrodo auxiliar (contra-eléctrodo) foi usado um fio de platina. As experiências electroquímicas foram realizadas sob atmosfera de N<sub>2</sub> à temperatura ambiente. Os potenciais redox dos complexos foram calibrados com ferroceno como padrão interno, sendo os seus valores relacionados com o Eléctrodo Saturado de Calomelanos (SCE) e as correcções efectuadas com potencial do par redox ferrocínio/ferroceno ( $E_{p/2}=0.40$  V vs SCE para CH<sub>3</sub>CN e  $E_{p/2}=0.46$  V vs SCE para CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

O electrólito de suporte foi adquirido na Sigma Aldrich, recristalizado com etanol, lavado com éter dietílico e seco sob vácuo a 110 °C durante 24 h. O solvente acetonitrilo foi seco com hidreto de cálcio, refluxado umas horas, ainda com o hidreto de cálcio, e por fim destilado. O diclorometano foi tratado com cloreto de cálcio como agente de pré-secagem e refluxado com hidreto de cálcio algumas horas<sup>21</sup>.

As experiências de voltametria cíclica foram efectuadas no laboratório de Química Inorgânica do Instituto Superior de Engenharia de Lisboa, no grupo da Professora Paula Robalo.

#### 5.5 Espectroscopia de Emissão de Fluorescência

Os ensaios de espectroscopia de fluorescência foram realizados utilizando um fluorímetro, *Fluorolog – FL3-22; Horiba Jobin Yvon*.

As amostras a analisar foram preparadas sem precauções adicionais relativas à estabilidade dos complexos nos solventes e foram incubadas durante 24 horas.

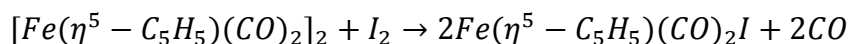
##### 5.5.1 Reagentes e Preparações

O tampão HEPES (99,5%) e a albumina do soro humano foram adquiridos na *Sigma-Aldrich*, o solvente DMSO na *Lab Scan* e a água millipore na *Millipore*.

Utilizou-se o tampão HEPES a pH 7,4 ajustando o pH ao valor desejado por adição de volumes mínimos de soluções de KOH 4M ou HCl 2M, respectivamente, com o medidor de pH *FE20 – FiveEasy™ da Metler Toledo®*.

Nos ensaios com DMSO, as concentrações e os volumes envolvidos foram escolhidos de forma a manter a % DMSO (V/V) constante para todas as amostras.

## 5.6 Síntese e caracterização do composto de partida de Ferro(II)

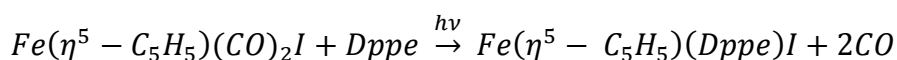


Num *schlenk* dissolveu-se  $[Fe(\eta^5 - C_5H_5)(CO)_2]_2$  (1,5 g; 4,24 mmol) em 50 mL de clorofórmio. Em seguida adicionou-se iodo (1,5 g; 40% excesso). Deixou-se a mistura a refluxar 30 a 40 minutos. Lavou-se a solução em ampola com uma solução saturada de tiosulfato de sódio. Evaporou-se o solvente, lavou-se o sólido obtido com n-hexano e secou-se sob vácuo. A recristalização foi feita em acetona/éter de petróleo. Por fim, voltou-se a lavar com éter e a secar em vácuo. Obteve-se assim um produto castanho muito escuro ( $\eta=75\%$ ).

**IV[KBr](cm<sup>-1</sup>):** 3444 m; 3116 f; 3081 f; 2360 f; 2034 F; 1974 F; 1635 m; 1421 m; 840 m; 605 m; 565 m; 541 m; 435 f

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, Me<sub>4</sub>Si, δ/ppm) (multiplicidade, integração, atribuição):** 5.06 (s, 5, Cp)

A espectroscopia de IV indica a presença das bandas características dos grupos carbonilo presentes, a 2034 cm<sup>-1</sup> e a 1974 cm<sup>-1</sup>. A 3116 cm<sup>-1</sup> aparece também uma banda que diz respeito às elongações das ligações carbono-hidrogénio no ciclopentadienilo.



Num *schlenk* dissolveu-se  $FeCp(CO)_2I$  (1,24g; 4,08mmol) em acetona (20 a 25 mL) e adicionou-se Dppe (1,89g; 4,74mmol).

Expôs-se a solução à radiação ultravioleta durante cerca de 6 horas com agitação.

Após a recção ter terminado, tendo sido controlada por Espectroscopia de Infravermelhos, evaporou-se o solvente a pressão reduzida, lavou-se com n-hexano e recristalizou-se com diclorometano/n-hexano. Para melhorar a pureza do complexo optou-se por fazer uma cromatografia em coluna em Acetona/Éter de petróleo, na proporção de 7:3. O produto obtido era de cor escura e teve um rendimento de 76%.

**IV[KBr](cm<sup>-1</sup>):** 3444 m; 3116 f; 3081 f; 2360 f; 2034 F; 1974 F; 1635 m; 1421 m; 840 m; 605 m; 565 m; 541 m; 435 f

**<sup>1</sup>H -NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO), Me<sub>4</sub>Si, δ/ppm) (multiplicidade, integração, atribuição):** 4.23 (s, 5, Cp); 8.08 (s, 4, C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>), 7.42, 7.34, 7.25 (m, 16, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)

**<sup>31</sup>P-NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO), Me<sub>4</sub>Si, δ/ppm) (multiplicidade, atribuição):** 101.59 (s, Dppe)

**UV-vis em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, λ<sub>máx</sub>/nm (ε/M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>):** 414 (990); 504 (400); 626 (240)

## 5.7 Síntese de caracterização dos complexos

Num *Schlenk* dissolveu-se FeCpDppeI em diclorometano, adicionou-se o ligando para sintetizar o composto desejado e por fim AgCF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>. Após alguns minutos a solução mudou de preto para roxo. Refluxou-se a mesma durante 3 horas. Após esse tempo, filtrou-se a solução, evaporou-se o solvente e recristalizou-se o sólido roxo obtido em diclorometano/n-hexano e/ou diclorometano/éter etílico.

### 5.7.1 Complexo I: [FeCpDppe(1-BI)][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>]

**<sup>1</sup>H-NMR** [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, Me<sub>4</sub>Si, δ/ppm (multiplicidade, integração, atribuição)]: 7.80 (s, 4, Dppe + H<sub>2</sub>), 7.47 (m, 16, Dppe), 6.22 (s, 1, H<sub>5</sub>), 4.37 (s, 5, Cp), 3.41 (t, 2, H<sub>6</sub>), 1.19 (m, 2, H<sub>7</sub>), 0.76 (m, 3, H<sub>9</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, δ/ppm]: 144.76 (H<sub>4</sub>), 135.47 (H<sub>5</sub>), 133.73 – 129.55 (Dppe), 120.69 (H<sub>4</sub>), 79.29 (Cp), 47.69 (H<sub>6</sub>), 33.14 (H<sub>7</sub>), 19.95 (H<sub>8</sub>), 13.70 (H<sub>9</sub>)

**<sup>31</sup>P-NMR** [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, δ/ppm]: 101.85 (s, Dppe)

**IV** [KBr, cm<sup>-1</sup>]: 3126 (f), 3043 (f), 2962 (f), 2931 (f), 1434 (m), 1265 (mF), 1151 (m), 1059 (m), 1031 (F), 817 (m), 750 (m), 696 (F), 636 (F), 528 (F)

**UV-vis** em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, λ<sub>máx</sub>/nm (ε/M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>): 509 (826), 380 (1677)

**Análise elementar**, experimental (teórico): %C 58.10 (59.10), %H 5.30 (5.21), %N 3.50 (3.53) e %S 4.00 (4.04)

Rendimento: 85%

### 5.7.2 Complexo II: [FeCpDppe(BIZ)][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>]

**<sup>1</sup>H-RMN** [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, Me<sub>4</sub>Si, δ/ppm (multiplicidade, integração, atribuição)]: 7.77 (s, 4, Dppe + H<sub>2</sub>), 7.47, 7.40 (m, 18, Dppe + H<sub>7</sub> + H<sub>8</sub> + H<sub>9</sub>), 7.30 (m, 4, H<sub>5</sub>) 6.82 (m, 2, H<sub>4</sub>), 4.67 (s, 2, H<sub>6</sub>), 4.39 (s, 5, Cp)

**<sup>13</sup>C-NMR** [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, δ/ppm]: 133.80 (H<sub>2</sub>), 132.16, 131.21, 130.56, 129.56, 128.88, 128.58 (Dppe + H<sub>7</sub> + H<sub>4</sub> + H<sub>9</sub> + H<sub>8</sub>), 79.52 (Cp)

**<sup>31</sup>P-RMN** [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, δ/ppm]: 102.14 (s, Dppe)

**IV** [KBr, cm<sup>-1</sup>]: 1631 (mf), 1434 (f), 1265 (m), 1147 (f), 1085 (mf), 1029 (f), 696 (f), 636 (f). 528 (f)



**UV-vis** em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, λ<sub>máx</sub>/nm (ε/M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>): 500 (879), 379 (1775)

**Análise Elementar**, experimental (teórico): %C 60.80 (61.03), %H 4.90 (4.76), %N 3.40 (3.39), %S 4.00 (3.88)

Rendimento: 80%

### 5.7.3 Complexo III: [FeCpDppe(Imz)][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>]

<sup>1</sup>H-RMN [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, Me<sub>4</sub>Si, δ/ppm (multiplicidade, integração, atribuição)]: 7.78 (s, 4, Dppe), 7.47 (m, 17, Dppe), 6.52 (s, 1, H2), 5.63 (s, 2, H4 + H5), 4.42 (s, 5, Cp)

<sup>13</sup>C-NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, δ/ppm]: 133.60 (H2), 132.42, 131.14, 130.64, 129.54 (Dppe), 79.26 (Cp)

<sup>31</sup>P-RMN [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, δ/ppm]: 101.14 (s, Dppe)

**IV** [KBr, cm<sup>-1</sup>]: 3154 (m), 3072 (m), 2973 (f), 2885 (f), 1434 (F), 1247 (mF), 1153 (F), 1029 (F), 696 (mF), 636 (F), 518 (F)

**UV-vis** em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, λ<sub>máx</sub>/nm (ε/M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>): 375 (980), 513 (566)

**Análise Elementar**, experimental (teórico): %C 56.46 (57.08), %H 4.50 (4.52), 3.74 (3.80), 4.31 (4.35)

Rendimento: 87%

### 5.7.4 Complexo IV: [FeCpDppe(API)][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>]

<sup>1</sup>H-RMN [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, Me<sub>4</sub>Si, δ/ppm (multiplicidade, integração, atribuição)]: 7.80 (s, 4, dppe), 7.48 (m, 21, Dppe + H2), 4.37 (s, 5, Cp), 3.57 (t, 1, H7), 3.39 (q, 1, H6)

<sup>13</sup>C-NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, δ/ppm]: 133.54, 132.30, 129.59 (Dppe + H2), 79.30 (Cp)

<sup>31</sup>P-RMN [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, δ/ppm]: 101.80 (s, Dppe)

**IV** [KBr, cm<sup>-1</sup>]: 1619 (mf), 1434 (f), 1259 (m), 1145 (f), 1031 (f), 698 (f), 636 (f)

**UV-vis** em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, λ<sub>máx</sub>/nm (ε/M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>): 510 (400), 370 (1060)

**Análise Elementar**, experimental (teórico): %C 51.02 (57.51), %H 4.39 (5.08), %N 2.83 (5.29), %S 3.57 (4.04)

Rendimento: 90%

**5.7.5 Complexo V: [FeCpDppe(HMI)][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>]**

**<sup>1</sup>H-RMN** [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, Me<sub>4</sub>Si, δ/ppm (multiplicidade, integração, atribuição)]: 7.78 (s, 4, Dppe), 7.48 (m, 18, Dppe + H<sub>2</sub>), 6.10 (s, 1, H<sub>4</sub>), 4.40 (s, 5, Cp)

**<sup>13</sup>C-NMR** [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, δ/ppm]: 143.39 (H<sub>2</sub>), 133.50, 133.01, 132.48, 131.08, 130.64, 129.52 (Dppe + H<sub>4</sub>), 79.14 (Cp)

**<sup>31</sup>P-RMN** [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, δ/ppm]: 100.84 (s, Dppe)

**IV** [KBr, cm<sup>-1</sup>]: 6135 (f), 3060 (f), 1434 (m), 1288 (m), 1162 (m), 1095 (f), 1029 (m), 694 (m), 638 (m), 524 (m)

**UV-vis** em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, λ<sub>máx</sub>/nm (ε/M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>): 389 (810), 491 (420)

**Análise Elementar**, experimental (teórico): %C 54.13 (56.41), %H 4.34 (4.60), %N 3.32 (3.65), %S 3.70 (4.18)

Rendimento: 84%

## **Referências Bibliográficas**

---



## Referências Bibliográficas

1. 1ª Aula da cadeira de Química Inorgânica Médica do Mestrado de Química Inorgânica Biomédica, slide 10.
2. <http://qnesc.sbq.org.br/online/cadernos/06/a03.pdf> (consultado dia 5 de Junho de 2012)
3. <http://pt.wikipedia.org/wiki/Quimioterapia> (consultado dia 8 de Junho de 2012)
4. Tese de Mestrado de Tânia Morais: *Síntese e caracterização de complexos organometálicos citotóxicos derivados do fragmento "RuCp" e avaliação das suas potencialidades como agentes antitumorais*, **2008**
5. <http://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2008/dt/b712656p> (consultado dia 5 de Junho de 2012)
6. <http://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2007/dt/b617769g> (consultado dia 8 de Junho de 2012)
7. <http://pt.wikipedia.org/wiki/Transferrina> (consultado dia 8 de Junho de 2012)
8. M. Helena Garcia, Tânia Morais, Pedro Florindo, Inhibition of cancer cell growth by ruthenium(II)cyclopentadienyl derivative complexes with heteroaromatic ligands, *Journal of Inorganic Biochemistry*, **2009**, 103, 354-361
9. Virtudes Moreno, Julia Lorenzo, Francesc X. Aviles, Studies of the antiproliferative activity of Ruthenium(II) cyclopentadienyl-derived complexes with nitrogen coordinated ligands, *Bioinorg. chem. App.*, **2010**, Article ID 936834
10. Virtudes Moreno, Mèrce Font-Bardia, Teresa Calvet, DNA interaction and cytotoxicity studies of new ruthenium(II) cyclopentadienyl derivative complexes containing heteroaromatic ligands, *Journal of Inorganic Biochemistry*, **2011**, 105, 241-249
11. W. A. Ang. And P. J. Dyson, Classical and Non-classical Ruthenium-based Anticancer Drugs: Towards Targeted Chemotherapy, *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2006, 4003-4018
12. Tese de Licenciatura de Ana Cristina Gonçalves: *Estudo de interação com o DNA de novos compostos derivados de ciclopentadienilo de Ferro (II) e de Ruténio (II) com ligandos doadores N,S*, **2010**

13. Tese de Licenciatura de Ana Santos: *Síntese de complexos organometálicos com potencialidades como agentes antitumorais*, **2009**
14. <http://pt.wikipedia.org/wiki/Tamoxifeno> (consultado dia 8 de Junho de 2012)
15. <http://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:Hidroxi ferrocifero.jpg> (consultado dia 8 de Junho de 2012)
16. Ana Isabel Tomaz, Tamás Jakusch, Tânia Morais,  $[\text{Ru}^{\text{II}}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{bipy})(\text{PPh}_3)]^+$ , a promising large spectrum antitumor agent: cytotoxic activity and interaction with Human Serum Albumin, *J. Inorg. Biochem.*, **2012**, in press
17. Mauro Fasano, Stephen Curry, Enzo Terreno, The extraordinary ligand binding properties of human sérum albumin, *IUBMB Life*, **2005**, 57, 787-796
18. The US Food and Drug Administration website,  
<http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/00n-1269-nfr0001-03.pdf>  
(Consultado dia 15 de Março 2012)
19. F. Kratz, J. Control. Release 132 (**2008**) 171–183
20. H. Maeda, Bioconjugate Chem. 21 (**2010**) 797–802
21. J.C. Pessoa, I. Tomaz, Curr. Med. Chem. 17 (**2010**) 3701–3738
22. M. Fasano, S. Curry, E. Terreno, M. Galliano, G. Fanali, P. Narciso, S. Notari, P. Ascenzi, *IUBMB Life* 57 (**2005**) 787–796
23. Z. Herceg, Z.Q. Wang, *Mutat. Res.-Fund. Mol. M.* 477 (**2001**) 97–110
24. R.K. Amaravadi, C.B. Thompson, *Clin. Cancer Res.* 12 (**2007**) 7271–7279
25. M. Serratrice, F. Edafe, F. Mendes, R. Scopelliti, S.M. Zakeeruddin, M. Grätzel, I. Santos, M.A. Cinellu, A. Casini, *Dalton Trans.* 41 (**2012**) 3287–3293
26. A. Mangerich, A. Bürkle, *Int. J. Cancer* 128 (**2011**) 251–265
27. N.J. Curtin, *Expert Rev. Mol. Med.* 7 (**2005**) 1–20
28. Joseph R. Lakowicz, In: *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, 3rd ed., Springer, New York, **2006**, pp. 530–573, Chap.16.

29. Joseph R. Lakowicz, *Principles of fluorescence spectroscopy*, 3<sup>rd</sup> Edition, **2006**, Springer, USA
30. C. A. Vock, W. H. Ang, C. Scolaro, A. D. Philips, R. Scopelliti, L. Lagopoulos, L. Juilerat-Jeanneret, G. Sava and P. J. Dyson, Development of Ruthenium Antitumor Drugs that Overcome Multidrug Resistant Mechanisms, *Journal of Medical Chemistry*, **2007**, 50, 2166-2175
31. M. L. Gonçalves, *Métodos Instrumentais para Análise de Soluções*, Fundação Caloute Gulbenkian, Lisboa, **1983**
32. W. L. F. Amarego, D. D. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 4<sup>th</sup> Edition, **1996**, Butterworth Heinemann, England





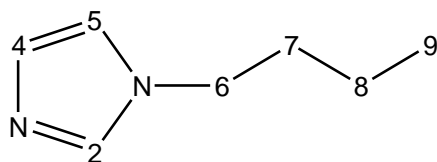
**Anexos**

---

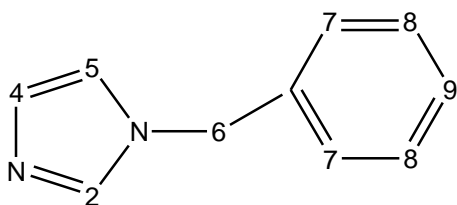


## Anexo I

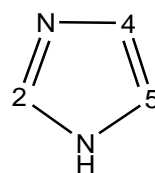
### I.I. Numeração dos átomos dos ligandos



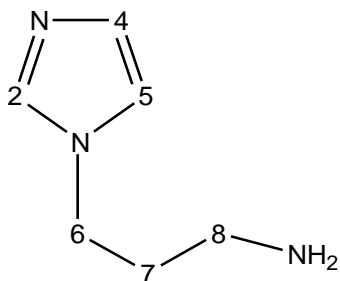
1-Butylimidazole



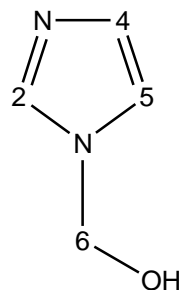
1-Benzylimidazole



Imidazole



1-(3-Aminopropil)imidazole



4(5)-(Hidroximetil)imidazole

## Anexo II

### II.1 Espectroscopia de $^1\text{H}$ -NMR

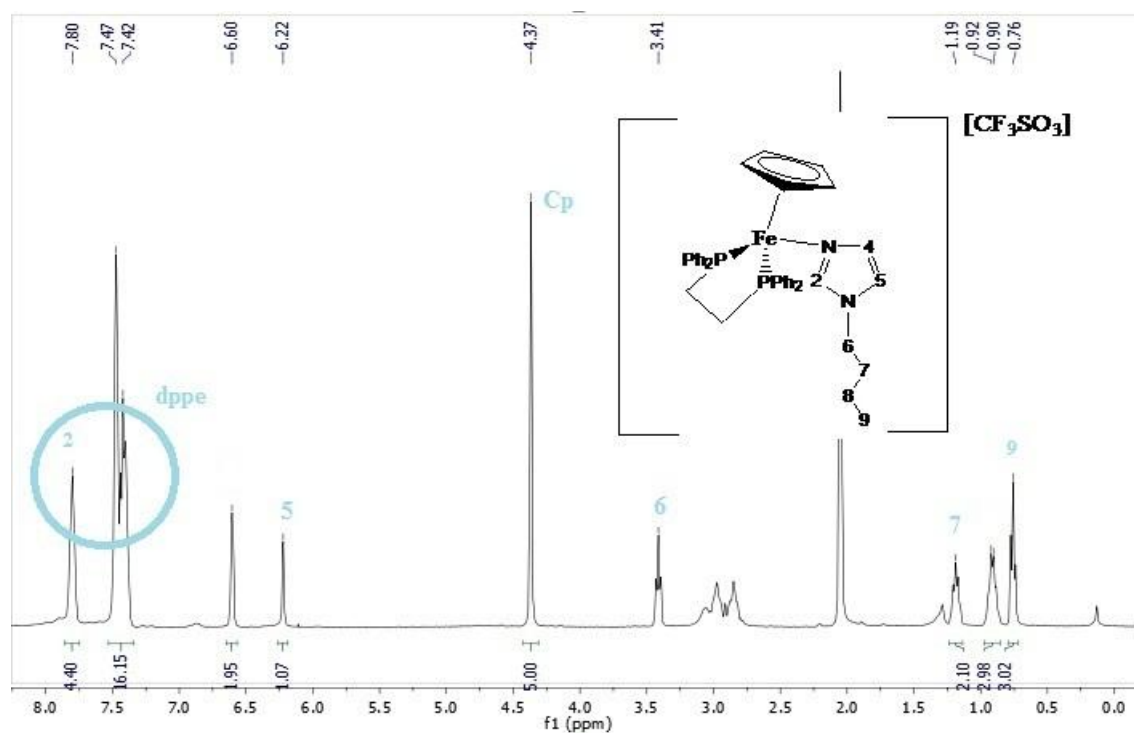


Figura II. I – Espectro de  $^1\text{H}$ -NMR do complexo I ( $((\text{CD}_3)_2\text{CO})$ )

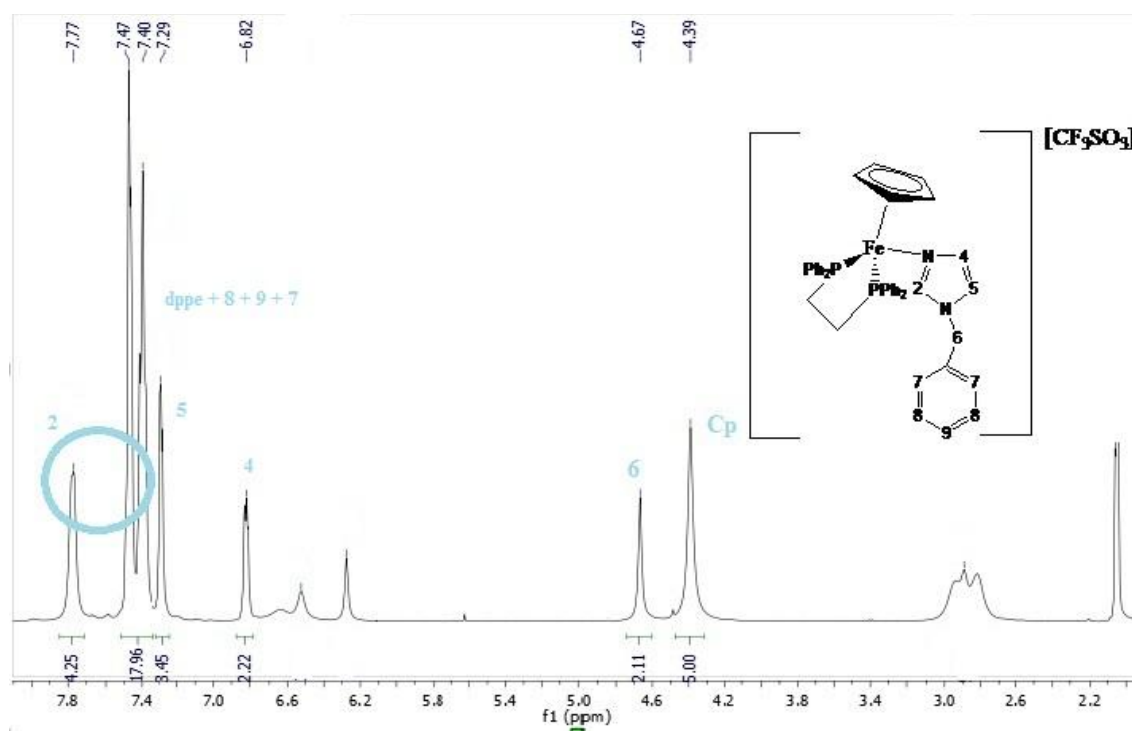


Figura II. II – Espectro de  $^1\text{H}$ -NMR do complexo II ( $((\text{CD}_3)_2\text{CO})$ )

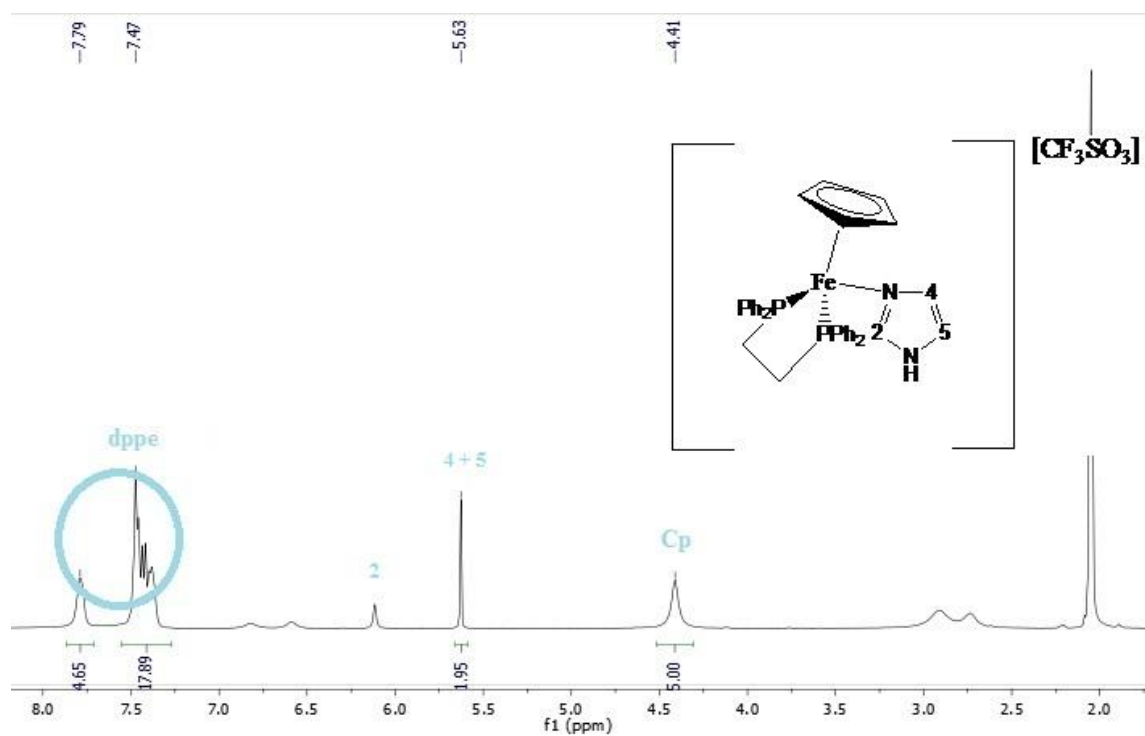


Figura II. III – Espectro de  $^1\text{H}$ -NMR do complexo III ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )

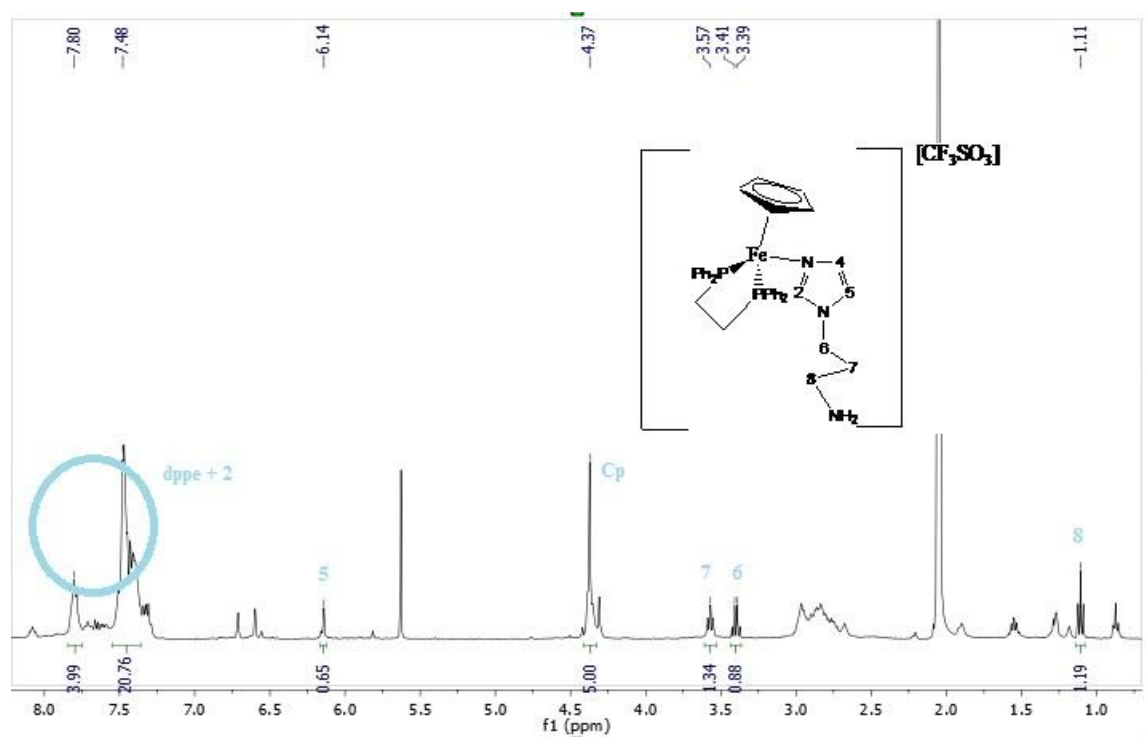


Figura II. IV – Espectro de  $^1\text{H}$ -NMR do complexo IV ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )

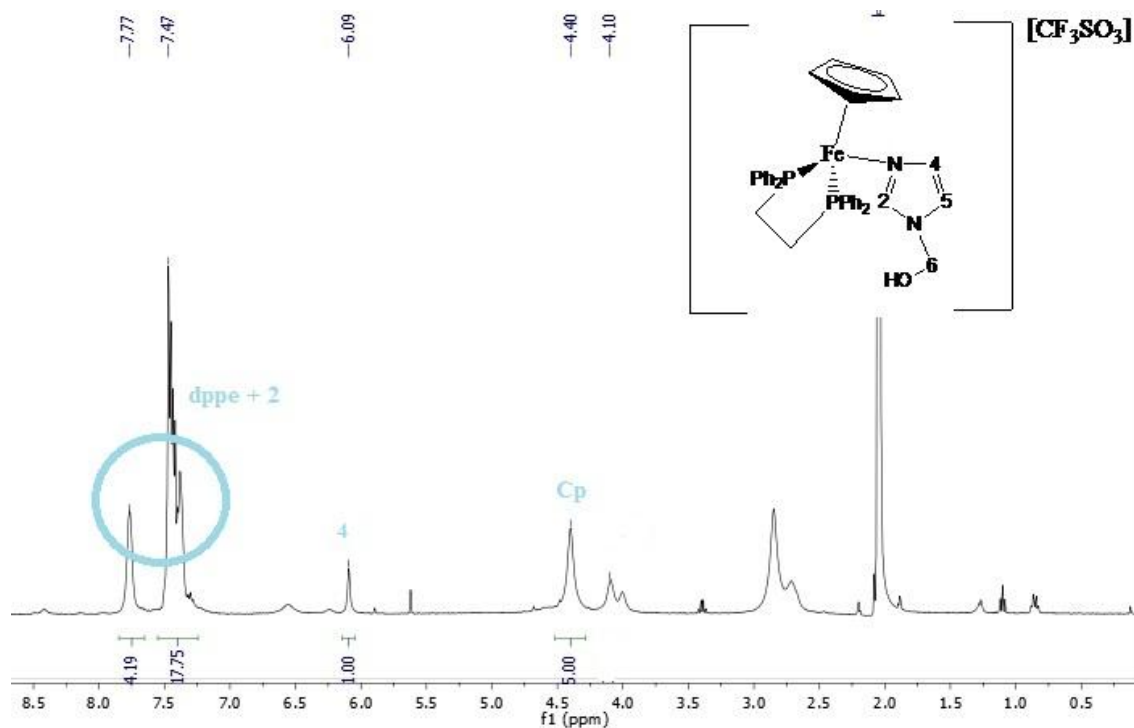


Figura II. V – Espectro de  $^1\text{H}$ -NMR do complexo V ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )

## II.II Espectroscopia de $^{13}\text{C}$ -NMR

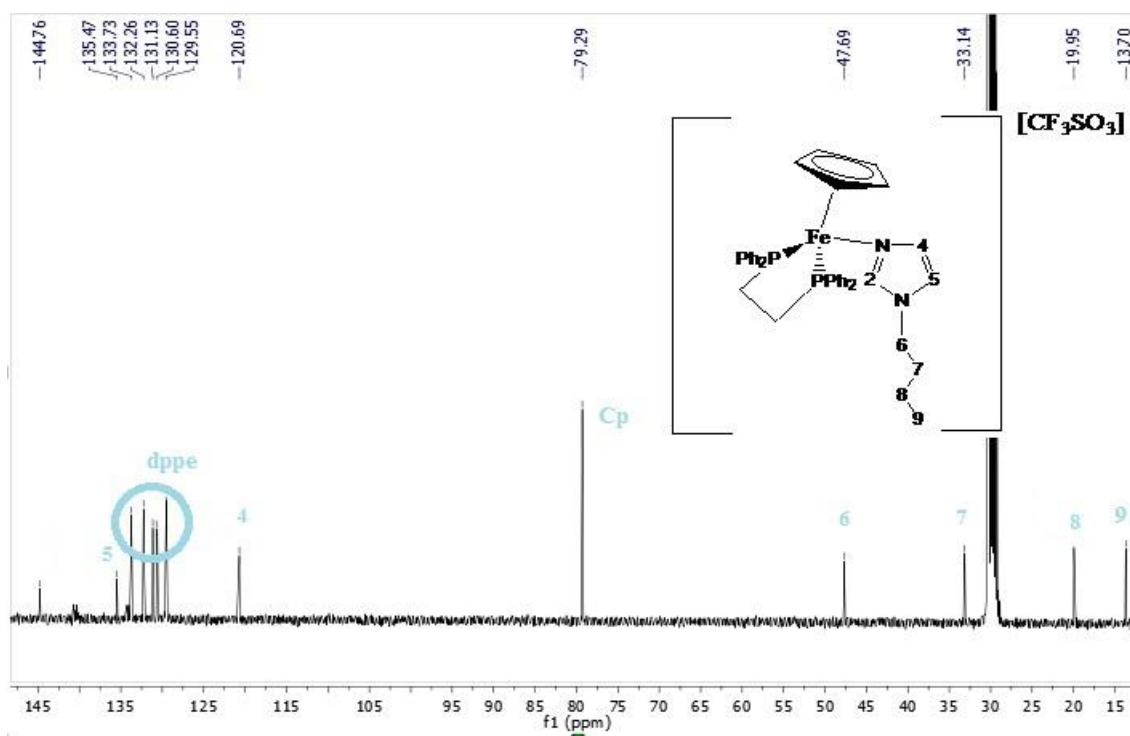


Figura II. VI – Espectro de  $^{13}\text{C}$ -NMR do complexo I ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )

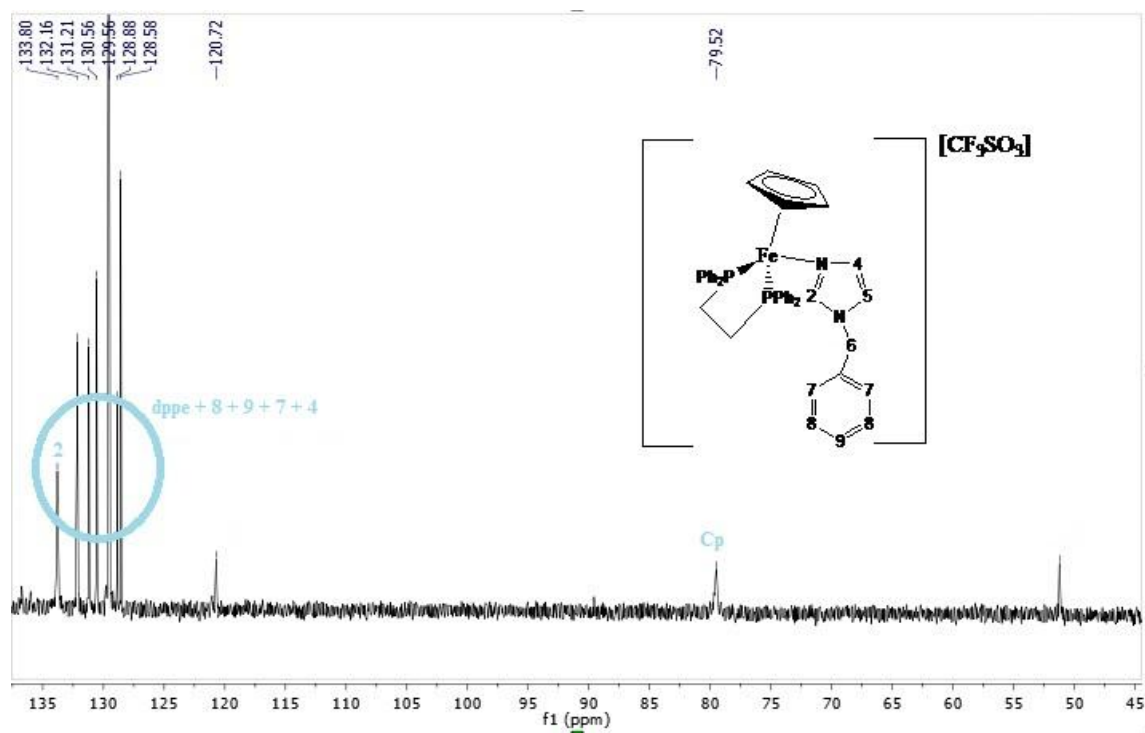


Figura II. VII – Espectro de  $^{13}\text{C}$ -NMR do complexo II ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )

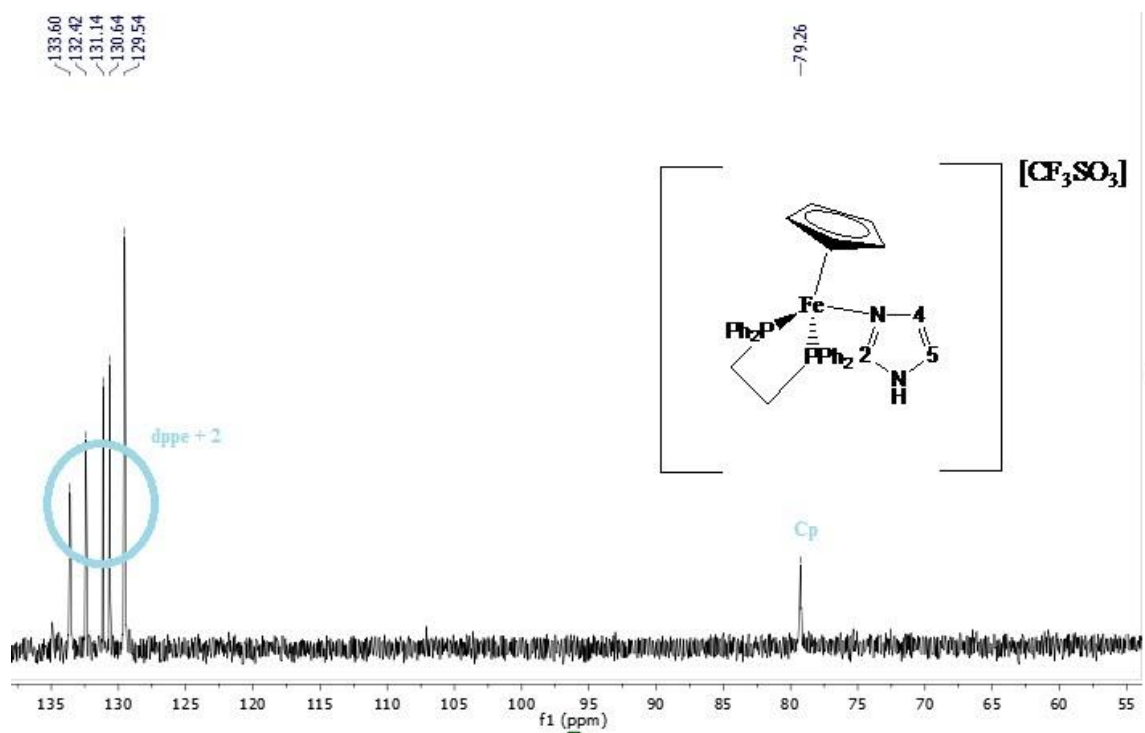


Figura II. VIII – Espectro de  $^{13}\text{C}$ -NMR do complexo III ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )

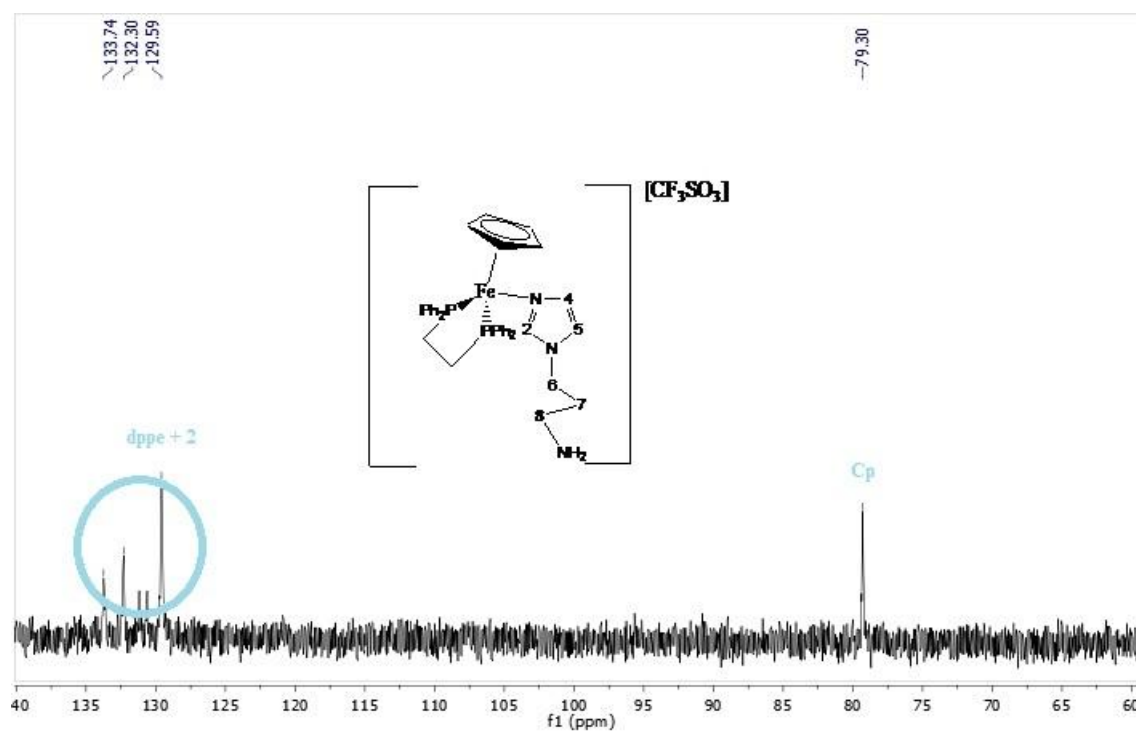


Figura II. IX – Espectro de <sup>13</sup>C-NMR do complexo IV ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)

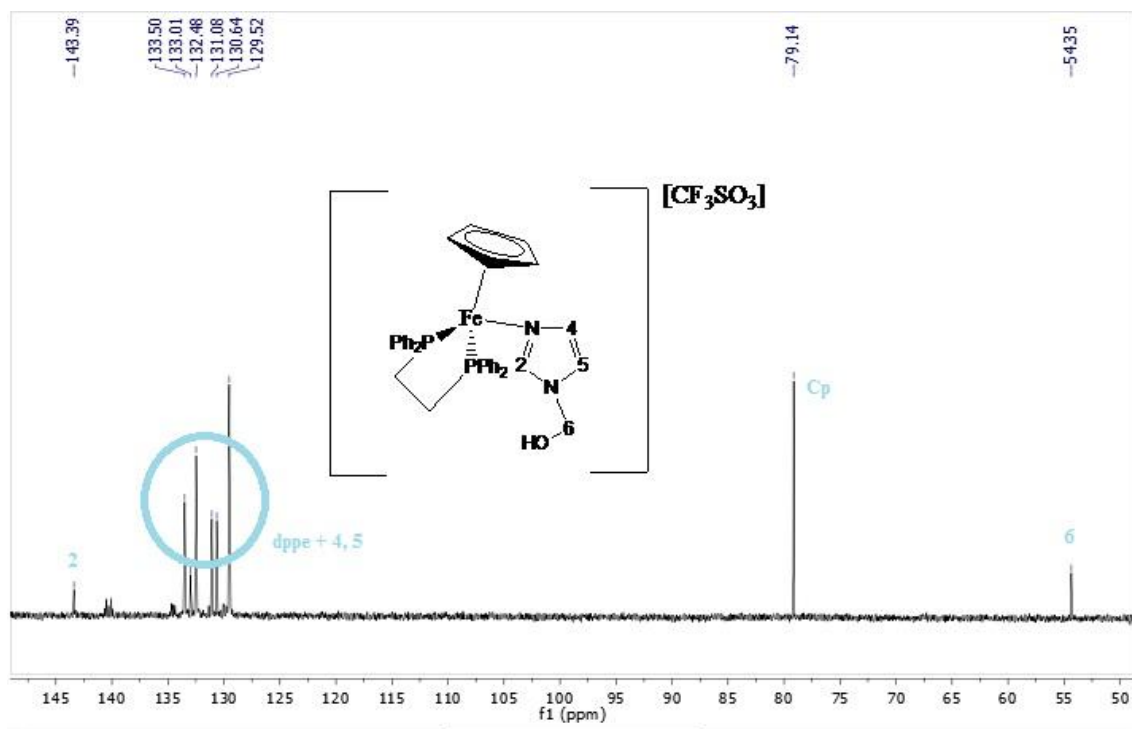
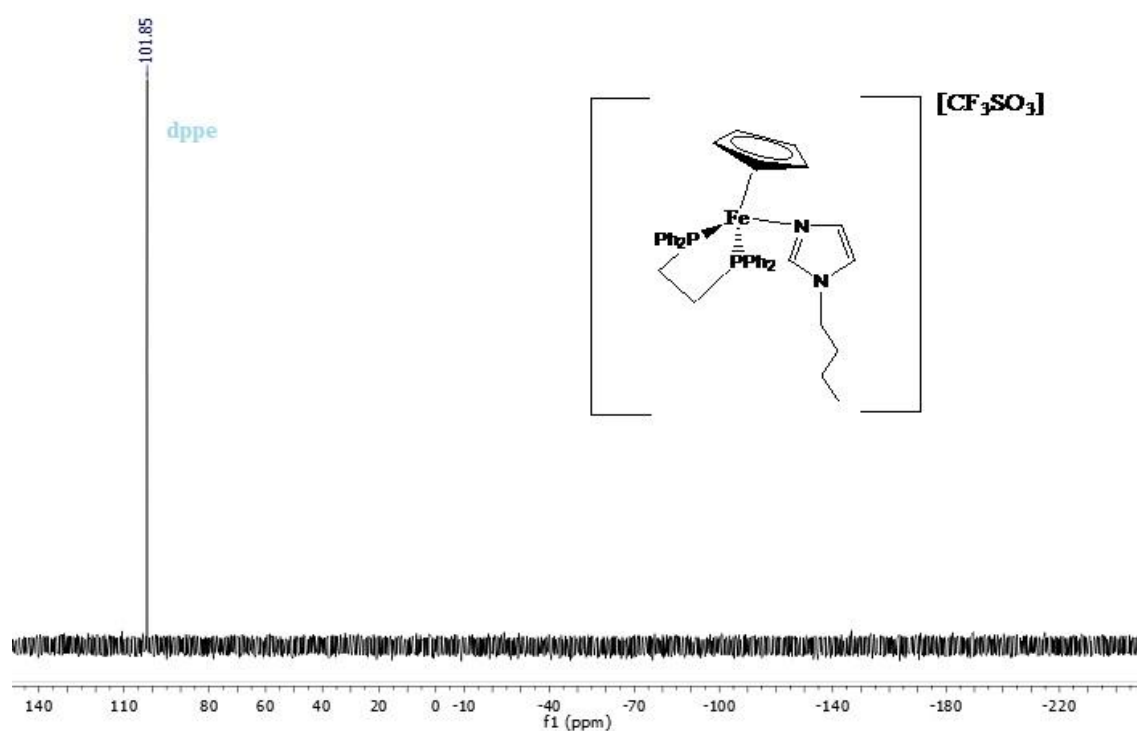


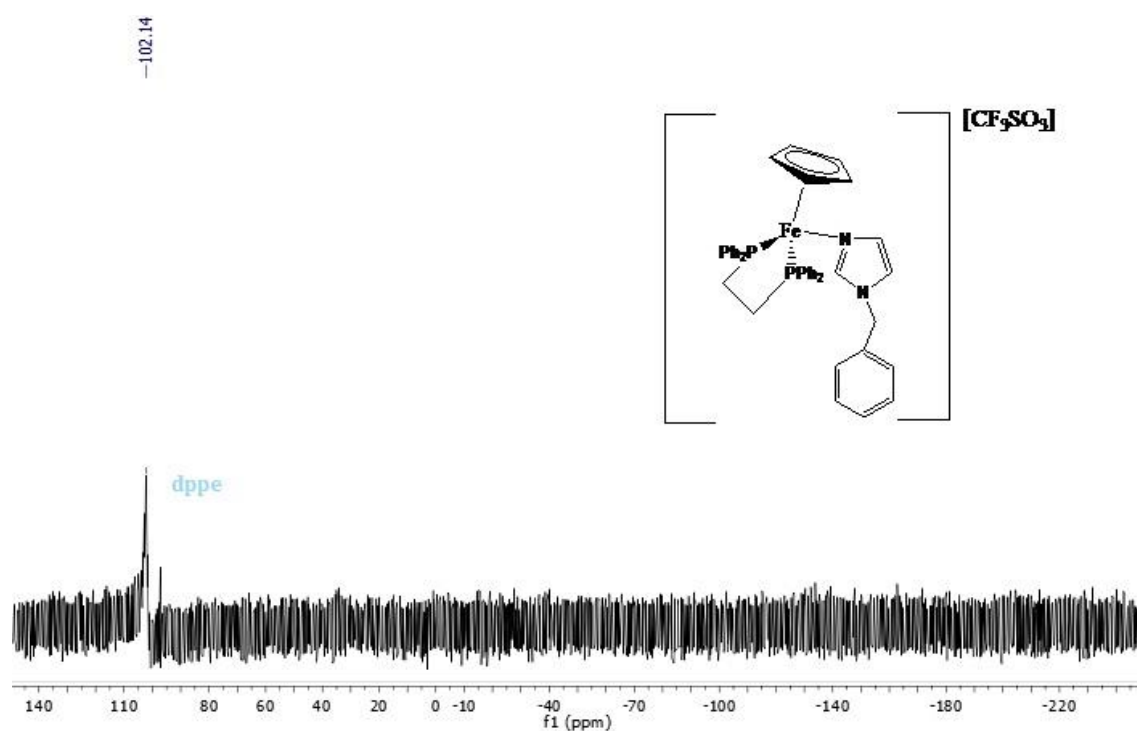
Figura II. X – Espectro de <sup>13</sup>C-NMR do complexo V ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)



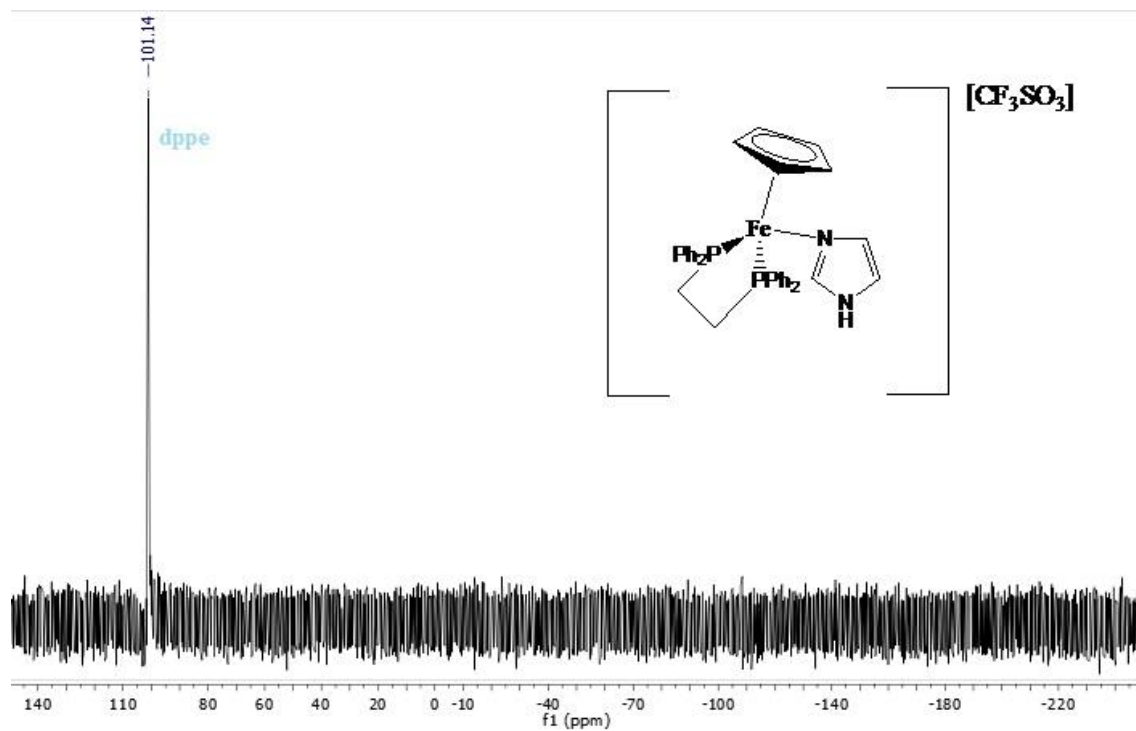
## II.III Espectroscopia de $^{31}\text{P}$ -NMR



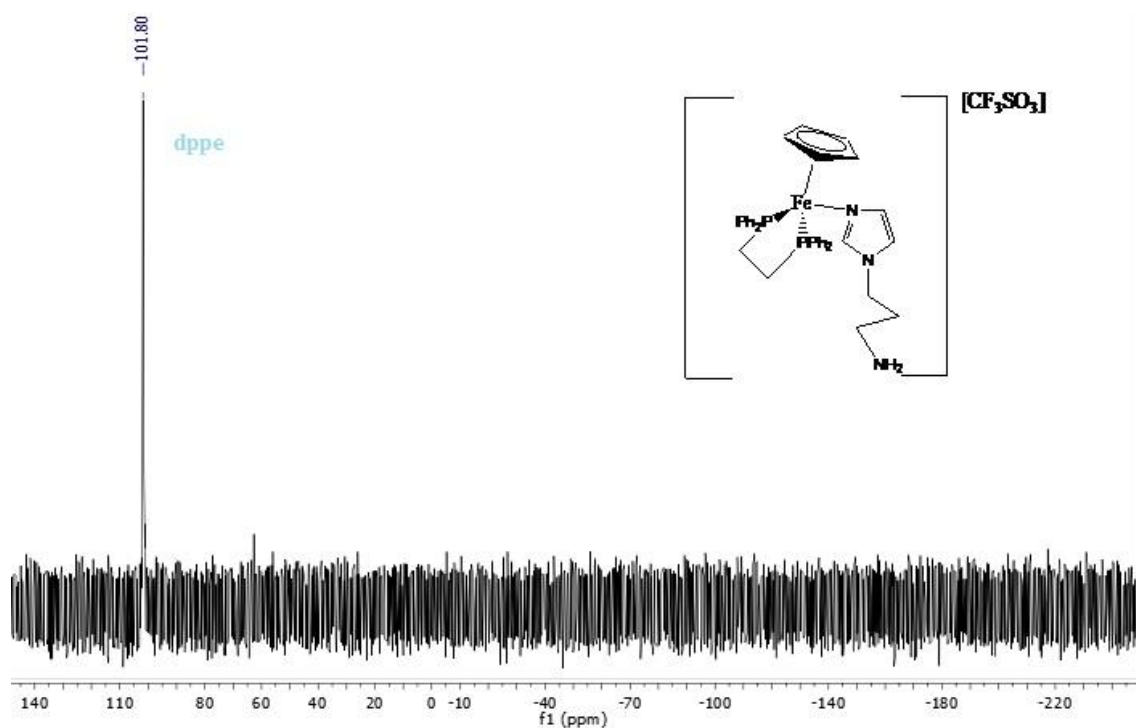
**Figura II. XI** – Espectro de  $^{31}\text{P}$ -NMR do complexo I  $((\text{CD}_3)_2\text{CO})$



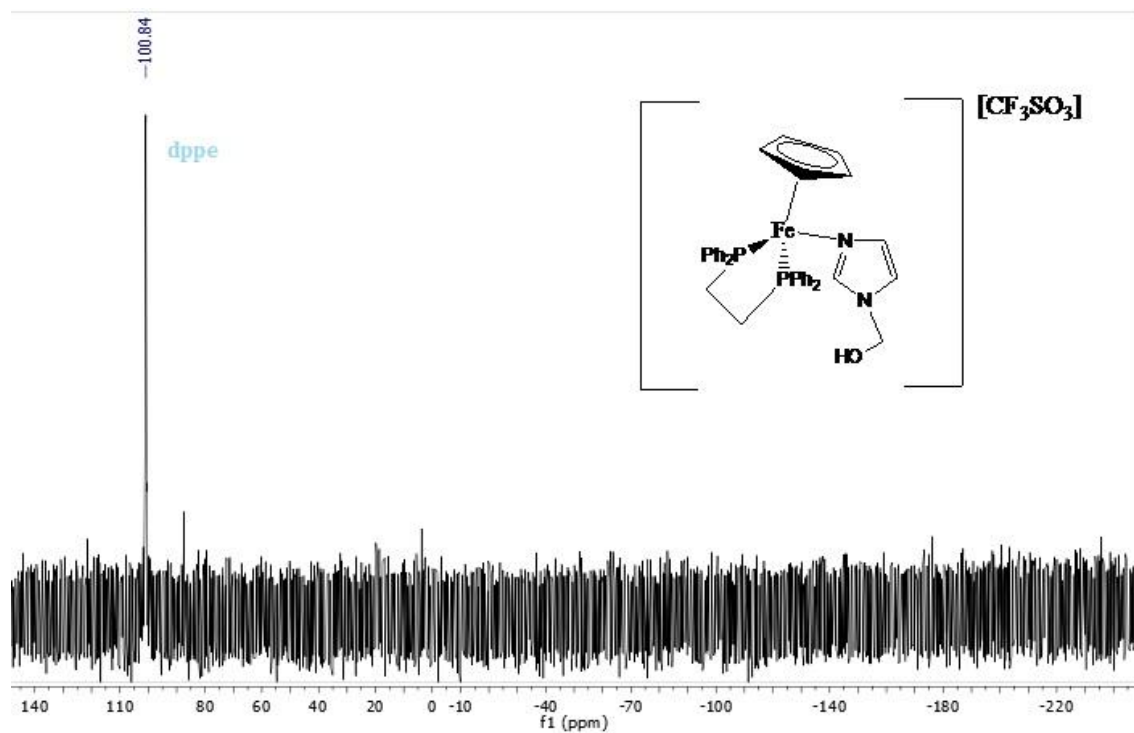
**Figura II. XII** – Espectro de  $^{31}\text{P}$ -NMR do complexo II  $((\text{CD}_3)_2\text{CO})$



**Figura II. XIII** – Espectro de <sup>31</sup>P-NMR do complexo III ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)

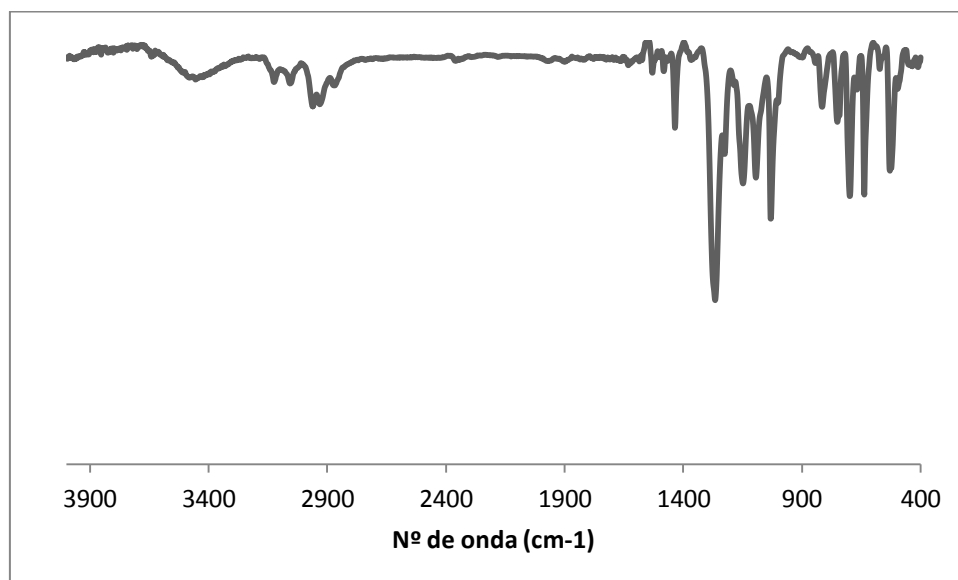


**Figura II. XIV** – Espectro de <sup>31</sup>P-NMR do complexo IV ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)

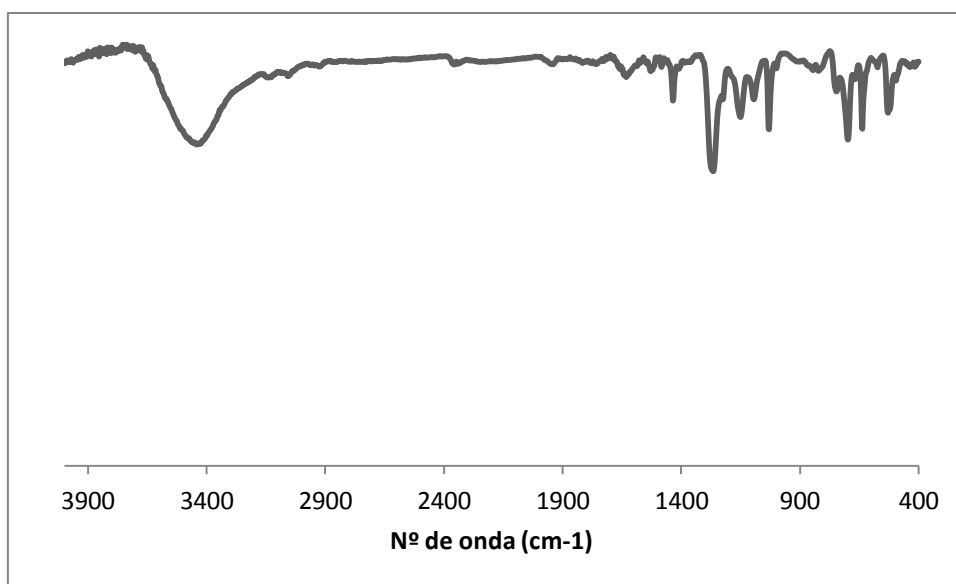


**Figura II. XV** – Espectro de  $^{31}\text{P}$ -NMR do complexo V  $((\text{CD}_3)_2\text{CO})$

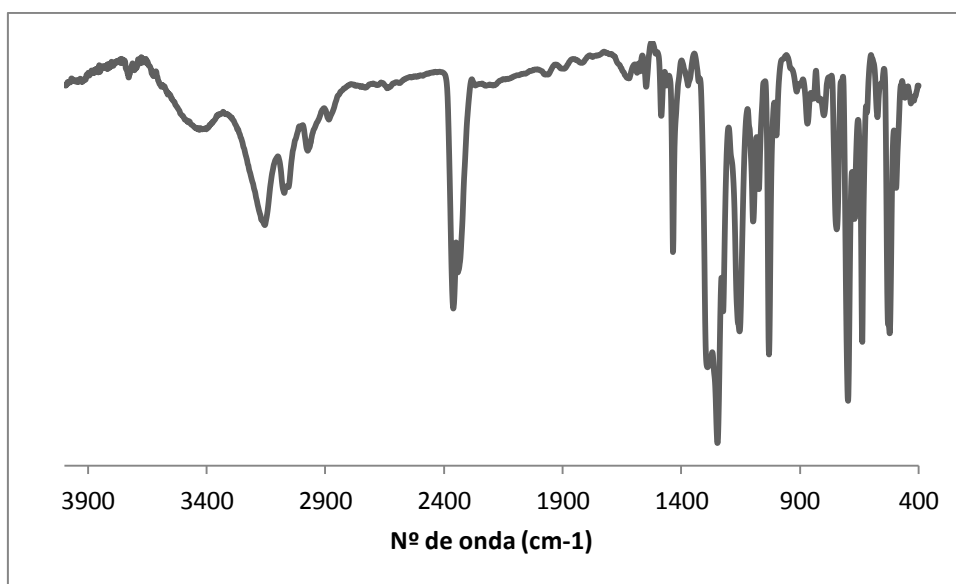
#### II.IV Espectroscopia de IV



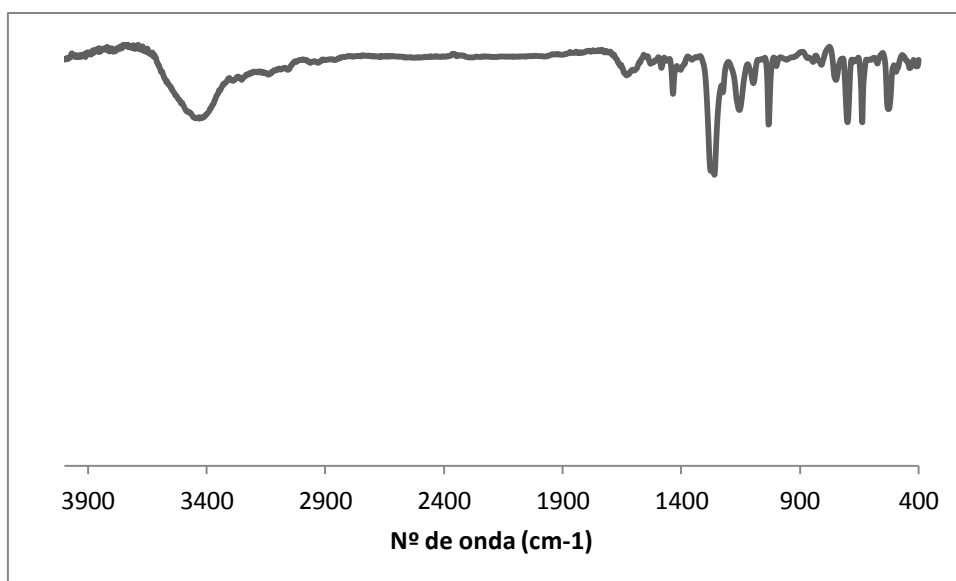
**Figura II. XVI** – Espectro de IV do complexo I (KBr)



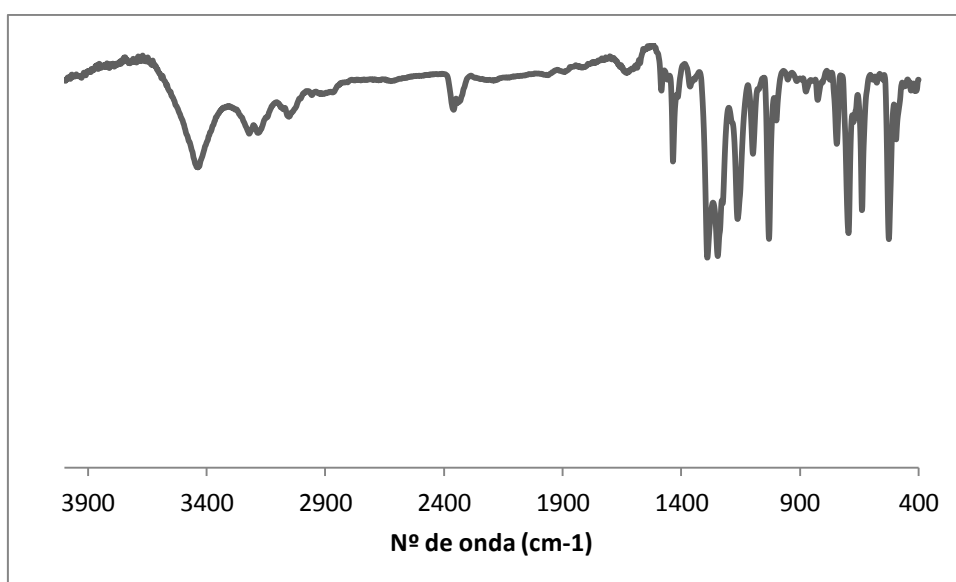
**Figura II. XVII** – Espectro de IV do complexo II (KBr)



**Figura II. XVIII** – Espectro de IV do complexo III (KBr)

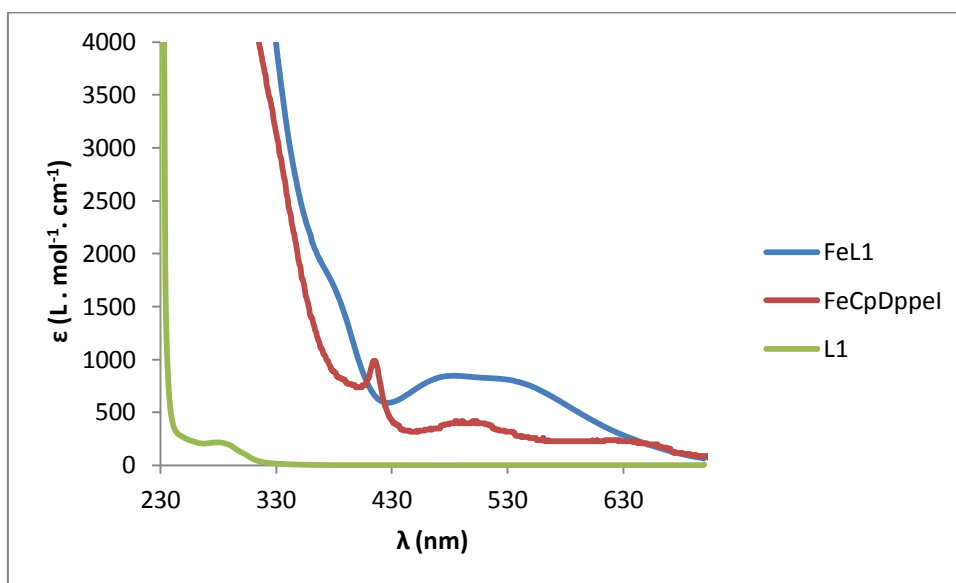


**Figura II. XIX** – Espectro de IV do complexo IV (KBr)

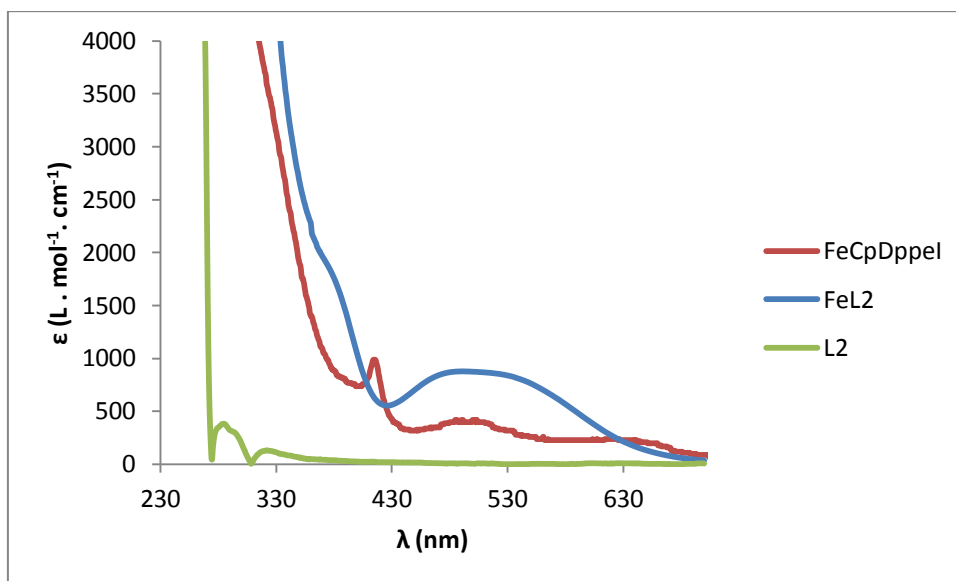


**Figura II. XX** – Espectro de IV do complexo V (KBr)

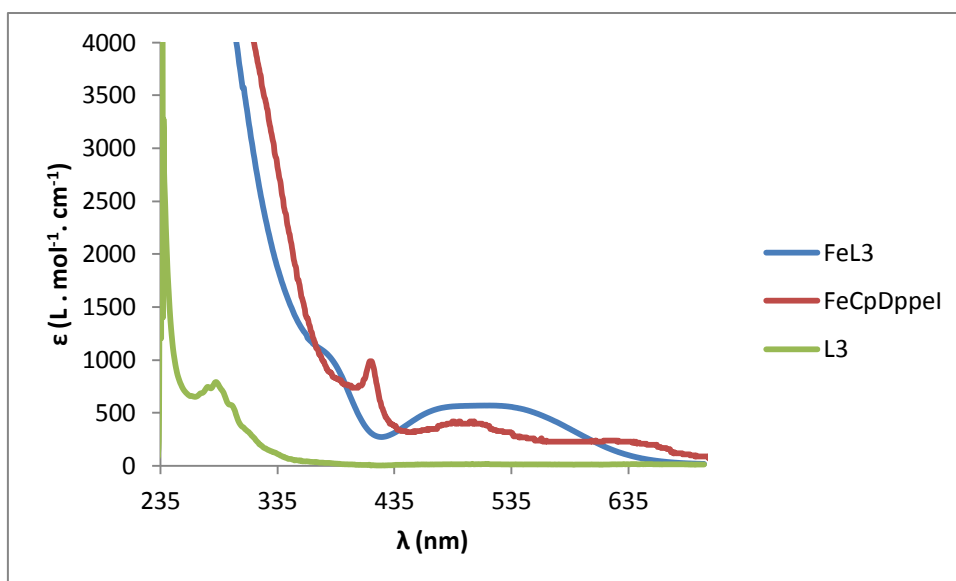
## II.V Espectroscopia de UV-vis



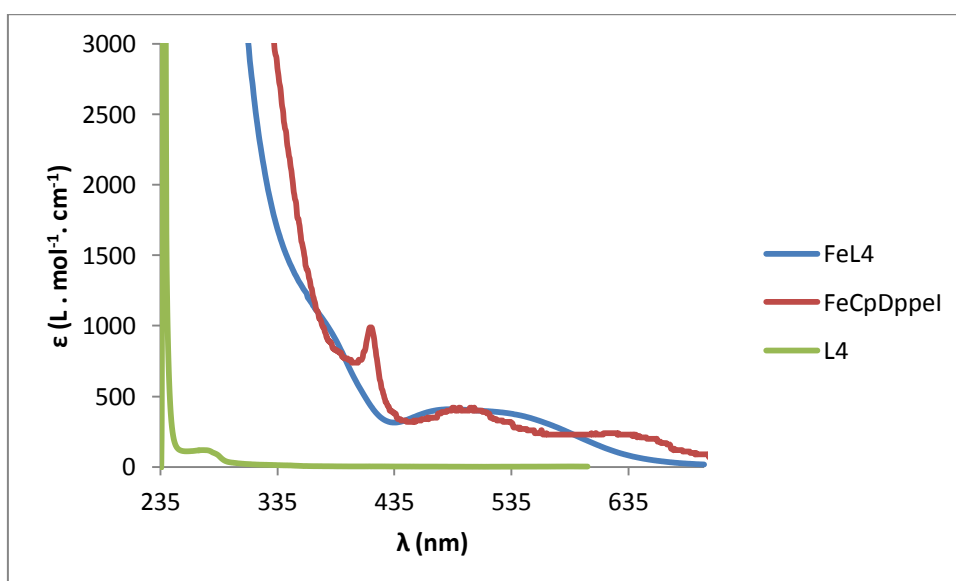
**Figura II. XXI** – Espectro de ultravioleta-visível do complexo I (FeL<sub>1</sub>), do precursor e respectivo ligando em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>



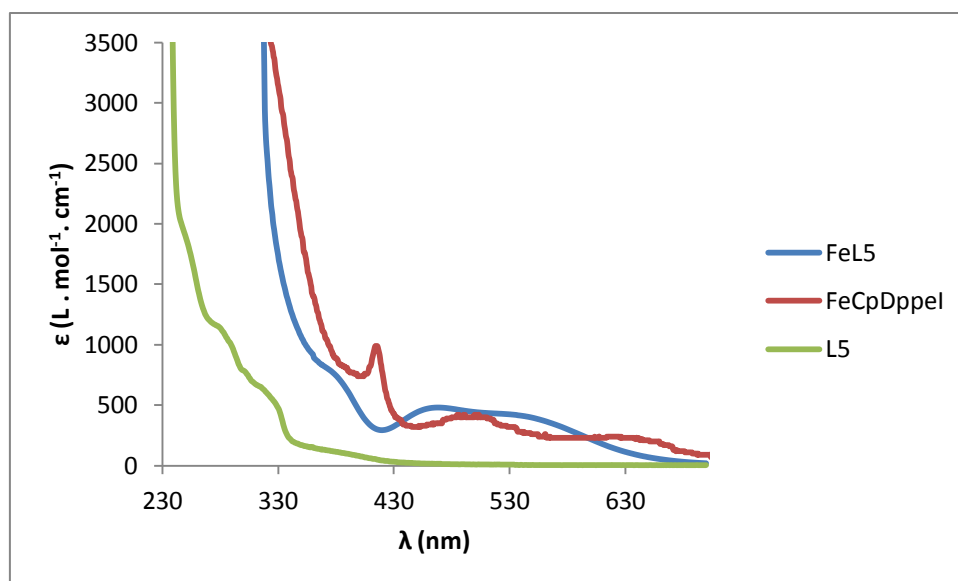
**Figura II. XXII** – Espectro de ultravioleta-visível do complexo II (FeL<sub>2</sub>), do precursor e respectivo ligando em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>



**Figura II. XXIII** – Espectro de ultravioleta-visível do complexo II (FeL<sub>3</sub>), do precursor e respectivo ligando em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>



**Figura II. XXIV** – Espectro de ultravioleta-visível do complexo II (FeL<sub>4</sub>), do precursor e respectivo ligando em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>



**Figura II. XXV** – Espectro de ultravioleta-visível do complexo II (FeL<sub>5</sub>), do precursor e respectivo ligando em MeOH



## Anexo III

### III.I Difracção de Raios-X

#### III.I.I DRX complexo I

Crystal data and structure refinement for FeL<sub>1</sub>

Identification code	FeL <sub>1</sub>	
Empirical formula	C <sub>39</sub> H <sub>41</sub> F <sub>3</sub> Fe N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> P <sub>2</sub> S	
Formula weight	792.59	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2(1)/c	
Unit cell dimensions	a = 18.518(2) Å	a = 90°.
	b = 10.9010(15) Å	b = 113.655(8)°.
	c = 20.057(3) Å	g = 90°.
Volume	3708.6(8) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.420 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.605 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	1648	
Crystal size	0.19 x 0.15 x 0.05 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	2.22 to 24.41°.	
Index ranges	-21 ≤ h ≤ 21, -12 ≤ k ≤ 12, -23 ≤ l ≤ 23	
Reflections collected	33819	
Independent reflections	6105 [R(int) = 0.1523]	
Completeness to theta = 24.41°	99.9 %	

Max. and min. transmission	0.9704 and 0.8938
Refinement method	Full-matrix least-squares on $F^2$
Data / restraints / parameters	6105 / 0 / 616
Goodness-of-fit on $F^2$	0.991
Final R indices [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R1 = 0.0549$ , $wR2 = 0.1246$
R indices (all data)	$R1 = 0.1108$ , $wR2 = 0.1667$
Largest diff. peak and hole	0.682 and -0.608 e. $\text{\AA}^{-3}$

Table A. Atomic coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for  $\text{FeL}_1$ .  $U(\text{eq})$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U_{ij}$  tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
Fe(1)	3083(1)	4141(1)	5936(1)	18(1)
P(1)	2898(1)	5802(1)	5274(1)	18(1)
S(1)	1924(1)	4281(1)	2405(1)	22(1)
F(1)	1609(2)	5243(3)	1123(2)	44(1)
C(1)	1759(3)	3401(5)	4520(3)	19(1)
N(1)	2083(2)	3347(4)	5241(2)	20(1)
O(1)	2745(2)	4391(3)	2547(2)	28(1)
P(2)	3749(1)	3406(1)	5324(1)	20(1)
C(2)	1648(3)	2460(5)	5417(3)	25(1)
N(2)	1161(2)	2595(4)	4233(2)	22(1)
F(2)	691(2)	5478(3)	1508(2)	45(1)
O(2)	1716(2)	4662(4)	2995(2)	34(1)

O(3)	1551(2)	3171(3)	2043(2)	27(1)
F(3)	1750(2)	6566(3)	1953(2)	43(1)
C(3)	1090(3)	2010(6)	4810(3)	24(1)
C(4)	3948(4)	3620(6)	6942(3)	28(2)
C(5)	3224(3)	3071(6)	6850(3)	24(1)
C(6)	2688(3)	4047(5)	6778(3)	23(1)
C(7)	3068(3)	5164(6)	6816(3)	25(1)
C(8)	3859(3)	4910(6)	6911(3)	25(1)
C(9)	3452(3)	7168(5)	5737(3)	22(1)
C(10)	4209(3)	7410(6)	5784(3)	27(1)
C(11)	4633(4)	8397(6)	6166(3)	32(2)
C(12)	4308(4)	9183(6)	6504(3)	31(2)
C(13)	3554(3)	8981(5)	6462(3)	26(1)
C(14)	3125(3)	7976(5)	6080(3)	24(1)
C(15)	1364(3)	6167(5)	5149(3)	24(1)
C(16)	622(4)	6691(6)	4853(3)	32(2)
C(17)	408(4)	7469(6)	4271(3)	36(2)
C(18)	933(3)	7707(6)	3960(3)	30(2)
C(19)	1675(3)	7182(5)	4239(3)	26(1)
C(20)	1906(3)	6408(5)	4844(3)	20(1)
C(21)	3263(3)	2147(5)	4705(3)	21(1)
C(22)	3078(3)	2152(6)	3966(3)	23(1)
C(23)	2655(3)	1200(5)	3533(3)	24(1)
C(24)	2426(3)	206(6)	3838(3)	26(1)
C(25)	2623(3)	179(6)	4585(3)	24(1)

C(26)	3031(3)	1149(5)	5012(3)	23(1)
C(27)	4756(3)	2837(5)	5790(3)	19(1)
C(28)	4994(3)	1669(6)	5679(3)	25(1)
C(29)	5759(3)	1275(6)	6063(3)	30(1)
C(30)	6302(3)	2034(6)	6561(3)	28(2)
C(31)	6093(3)	3200(6)	6685(3)	26(1)
C(32)	5323(3)	3584(6)	6301(3)	26(1)
C(33)	3893(3)	4634(5)	4754(3)	23(1)
C(34)	3217(3)	5561(5)	4521(3)	19(1)
C(35)	1476(3)	5448(6)	1720(3)	30(2)
C(36)	669(3)	2431(6)	3464(3)	24(1)
C(37)	-113(3)	3101(6)	3236(3)	27(1)
C(38)	-41(4)	4488(6)	3213(4)	32(2)
C(39)	-796(4)	5132(8)	3107(4)	39(2)

---

Table B. Bond lengths [ $\text{\AA}$ ] and angles [ $^\circ$ ] for FeL<sub>1</sub>.

---

Fe(1)-N(1)	2.012(4)
Fe(1)-C(8)	2.083(5)
Fe(1)-C(4)	2.089(6)
Fe(1)-C(6)	2.094(5)
Fe(1)-C(7)	2.097(6)
Fe(1)-C(5)	2.099(6)
Fe(1)-P(1)	2.1888(16)
Fe(1)-P(2)	2.2108(16)
P(1)-C(20)	1.811(5)
P(1)-C(9)	1.836(6)
P(1)-C(34)	1.850(5)
S(1)-O(1)	1.436(4)
S(1)-O(3)	1.437(4)
S(1)-O(2)	1.443(4)
S(1)-C(35)	1.812(6)
F(1)-C(35)	1.334(6)
C(1)-N(1)	1.326(6)
C(1)-N(2)	1.347(7)
C(1)-H(1)	1.01(6)
N(1)-C(2)	1.392(7)
P(2)-C(27)	1.826(5)
P(2)-C(21)	1.826(6)
P(2)-C(33)	1.847(6)

C(2)-C(3)	1.335(8)
C(2)-H(2)	0.90(5)
N(2)-C(3)	1.374(7)
N(2)-C(36)	1.453(7)
F(2)-C(35)	1.341(6)
F(3)-C(35)	1.331(7)
C(3)-H(3)	0.96(5)
C(4)-C(5)	1.411(8)
C(4)-C(8)	1.414(9)
C(4)-H(4)	0.86(6)
C(5)-C(6)	1.421(8)
C(5)-H(5)	0.87(7)
C(6)-C(7)	1.392(8)
C(6)-H(6)	0.91(5)
C(7)-C(8)	1.426(8)
C(7)-H(7)	1.10(5)
C(8)-H(8)	0.93(5)
C(9)-C(10)	1.392(8)
C(9)-C(14)	1.397(8)
C(10)-C(11)	1.371(8)
C(10)-H(10)	0.93(5)
C(11)-C(12)	1.371(9)
C(11)-H(11)	0.89(5)
C(12)-C(13)	1.382(9)
C(12)-H(12)	0.91(7)

C(13)-C(14)	1.389(8)
C(13)-H(13)	1.01(5)
C(14)-H(14)	1.03(5)
C(15)-C(16)	1.382(8)
C(15)-C(20)	1.394(7)
C(15)-H(15)	0.99(5)
C(16)-C(17)	1.368(9)
C(16)-H(16)	0.86(5)
C(17)-C(18)	1.374(9)
C(17)-H(17)	0.88(5)
C(18)-C(19)	1.383(8)
C(18)-H(18)	0.93(6)
C(19)-C(20)	1.397(8)
C(19)-H(19)	0.98(5)
C(21)-C(22)	1.380(7)
C(21)-C(26)	1.399(8)
C(22)-C(23)	1.379(8)
C(22)-H(22)	0.93(5)
C(23)-C(24)	1.392(8)
C(23)-H(23)	0.91(6)
C(24)-C(25)	1.391(8)
C(24)-H(24)	0.98(7)
C(25)-C(26)	1.379(8)
C(25)-H(25)	0.94(6)
C(26)-H(26)	0.98(5)

C(27)-C(28)	1.393(8)
C(27)-C(32)	1.398(7)
C(28)-C(29)	1.381(8)
C(28)-H(28)	0.93(6)
C(29)-C(30)	1.374(8)
C(29)-H(29)	0.9300
C(30)-C(31)	1.379(8)
C(30)-H(30)	0.93(5)
C(31)-C(32)	1.387(7)
C(31)-H(31)	1.04(5)
C(32)-H(32)	0.9300
C(33)-C(34)	1.529(8)
C(33)-H(33B)	1.00(5)
C(33)-H(33A)	1.05(6)
C(34)-H(34B)	1.05(5)
C(34)-H(34A)	1.01(5)
C(36)-C(37)	1.520(8)
C(36)-H(36A)	0.96(5)
C(36)-H(36B)	1.05(6)
C(37)-C(38)	1.520(9)
C(37)-H(37B)	1.04(5)
C(37)-H(37A)	1.05(5)
C(38)-C(39)	1.501(9)
C(38)-H(38B)	0.97(5)
C(38)-H(38A)	0.86(7)



C(39)-H(39B)	0.88(6)
C(39)-H(39A)	0.91(6)
C(39)-H(39C)	0.95(6)
N(1)-Fe(1)-C(8)	156.9(2)
N(1)-Fe(1)-C(4)	133.5(2)
C(8)-Fe(1)-C(4)	39.6(2)
N(1)-Fe(1)-C(6)	90.9(2)
C(8)-Fe(1)-C(6)	66.1(2)
C(4)-Fe(1)-C(6)	65.7(2)
N(1)-Fe(1)-C(7)	119.49(19)
C(8)-Fe(1)-C(7)	39.9(2)
C(4)-Fe(1)-C(7)	66.2(2)
C(6)-Fe(1)-C(7)	38.8(2)
N(1)-Fe(1)-C(5)	97.1(2)
C(8)-Fe(1)-C(5)	66.8(2)
C(4)-Fe(1)-C(5)	39.4(2)
C(6)-Fe(1)-C(5)	39.6(2)
C(7)-Fe(1)-C(5)	66.4(2)
N(1)-Fe(1)-P(1)	93.38(13)
C(8)-Fe(1)-P(1)	96.76(18)
C(4)-Fe(1)-P(1)	133.09(19)
C(6)-Fe(1)-P(1)	120.59(17)
C(7)-Fe(1)-P(1)	91.07(17)
C(5)-Fe(1)-P(1)	157.43(18)

N(1)-Fe(1)-P(2)	91.31(12)
C(8)-Fe(1)-P(2)	109.83(17)
C(4)-Fe(1)-P(2)	93.17(18)
C(6)-Fe(1)-P(2)	152.01(17)
C(7)-Fe(1)-P(2)	149.20(16)
C(5)-Fe(1)-P(2)	112.47(17)
P(1)-Fe(1)-P(2)	87.12(6)
C(20)-P(1)-C(9)	101.4(2)
C(20)-P(1)-C(34)	105.0(2)
C(9)-P(1)-C(34)	103.3(3)
C(20)-P(1)-Fe(1)	118.24(18)
C(9)-P(1)-Fe(1)	116.41(17)
C(34)-P(1)-Fe(1)	110.76(18)
O(1)-S(1)-O(3)	115.2(2)
O(1)-S(1)-O(2)	115.0(2)
O(3)-S(1)-O(2)	115.1(2)
O(1)-S(1)-C(35)	102.6(2)
O(3)-S(1)-C(35)	103.1(3)
O(2)-S(1)-C(35)	103.2(3)
N(1)-C(1)-N(2)	111.9(5)
N(1)-C(1)-H(1)	127(3)
N(2)-C(1)-H(1)	121(3)
C(1)-N(1)-C(2)	104.6(5)
C(1)-N(1)-Fe(1)	128.7(4)
C(2)-N(1)-Fe(1)	126.1(4)

C(27)-P(2)-C(21)	102.5(2)
C(27)-P(2)-C(33)	101.0(3)
C(21)-P(2)-C(33)	106.2(3)
C(27)-P(2)-Fe(1)	121.44(17)
C(21)-P(2)-Fe(1)	114.66(17)
C(33)-P(2)-Fe(1)	109.38(19)
C(3)-C(2)-N(1)	109.8(5)
C(3)-C(2)-H(2)	130(3)
N(1)-C(2)-H(2)	119(3)
C(1)-N(2)-C(3)	106.4(4)
C(1)-N(2)-C(36)	126.3(5)
C(3)-N(2)-C(36)	127.2(5)
C(2)-C(3)-N(2)	107.3(5)
C(2)-C(3)-H(3)	136(3)
N(2)-C(3)-H(3)	117(3)
C(5)-C(4)-C(8)	109.1(6)
C(5)-C(4)-Fe(1)	70.7(3)
C(8)-C(4)-Fe(1)	70.0(3)
C(5)-C(4)-H(4)	122(4)
C(8)-C(4)-H(4)	129(4)
Fe(1)-C(4)-H(4)	123(4)
C(4)-C(5)-C(6)	106.5(6)
C(4)-C(5)-Fe(1)	69.9(3)
C(6)-C(5)-Fe(1)	70.0(3)
C(4)-C(5)-H(5)	120(4)

C(6)-C(5)-H(5)	133(4)
Fe(1)-C(5)-H(5)	132(4)
C(7)-C(6)-C(5)	109.5(5)
C(7)-C(6)-Fe(1)	70.7(3)
C(5)-C(6)-Fe(1)	70.4(3)
C(7)-C(6)-H(6)	127(3)
C(5)-C(6)-H(6)	124(3)
Fe(1)-C(6)-H(6)	124(3)
C(6)-C(7)-C(8)	107.8(5)
C(6)-C(7)-Fe(1)	70.5(3)
C(8)-C(7)-Fe(1)	69.5(3)
C(6)-C(7)-H(7)	132(3)
C(8)-C(7)-H(7)	121(3)
Fe(1)-C(7)-H(7)	125(3)
C(4)-C(8)-C(7)	107.1(5)
C(4)-C(8)-Fe(1)	70.4(3)
C(7)-C(8)-Fe(1)	70.6(3)
C(4)-C(8)-H(8)	128(3)
C(7)-C(8)-H(8)	125(3)
Fe(1)-C(8)-H(8)	125(3)
C(10)-C(9)-C(14)	118.1(5)
C(10)-C(9)-P(1)	122.1(4)
C(14)-C(9)-P(1)	119.8(4)
C(11)-C(10)-C(9)	121.5(6)
C(11)-C(10)-H(10)	117(3)

C(9)-C(10)-H(10)	121(3)
C(10)-C(11)-C(12)	120.0(6)
C(10)-C(11)-H(11)	122(4)
C(12)-C(11)-H(11)	118(4)
C(11)-C(12)-C(13)	120.2(6)
C(11)-C(12)-H(12)	123(4)
C(13)-C(12)-H(12)	116(4)
C(12)-C(13)-C(14)	119.9(6)
C(12)-C(13)-H(13)	124(3)
C(14)-C(13)-H(13)	116(3)
C(13)-C(14)-C(9)	120.3(5)
C(13)-C(14)-H(14)	118(3)
C(9)-C(14)-H(14)	122(3)
C(16)-C(15)-C(20)	120.1(6)
C(16)-C(15)-H(15)	123(3)
C(20)-C(15)-H(15)	117(3)
C(17)-C(16)-C(15)	121.3(6)
C(17)-C(16)-H(16)	118(3)
C(15)-C(16)-H(16)	120(3)
C(16)-C(17)-C(18)	119.3(6)
C(16)-C(17)-H(17)	124(4)
C(18)-C(17)-H(17)	117(4)
C(17)-C(18)-C(19)	120.5(6)
C(17)-C(18)-H(18)	120(3)
C(19)-C(18)-H(18)	120(3)

C(18)-C(19)-C(20)	120.6(5)
C(18)-C(19)-H(19)	117(3)
C(20)-C(19)-H(19)	122(3)
C(15)-C(20)-C(19)	118.1(5)
C(15)-C(20)-P(1)	119.6(4)
C(19)-C(20)-P(1)	122.2(4)
C(22)-C(21)-C(26)	119.2(5)
C(22)-C(21)-P(2)	124.6(4)
C(26)-C(21)-P(2)	116.1(4)
C(23)-C(22)-C(21)	120.5(6)
C(23)-C(22)-H(22)	116(3)
C(21)-C(22)-H(22)	123(3)
C(22)-C(23)-C(24)	120.3(5)
C(22)-C(23)-H(23)	120(4)
C(24)-C(23)-H(23)	120(4)
C(25)-C(24)-C(23)	119.7(6)
C(25)-C(24)-H(24)	117(4)
C(23)-C(24)-H(24)	123(4)
C(26)-C(25)-C(24)	119.6(6)
C(26)-C(25)-H(25)	118(4)
C(24)-C(25)-H(25)	122(4)
C(25)-C(26)-C(21)	120.8(5)
C(25)-C(26)-H(26)	117(3)
C(21)-C(26)-H(26)	122(3)
C(28)-C(27)-C(32)	117.2(5)

C(28)-C(27)-P(2)	123.5(4)
C(32)-C(27)-P(2)	119.3(4)
C(29)-C(28)-C(27)	121.0(6)
C(29)-C(28)-H(28)	119(4)
C(27)-C(28)-H(28)	120(4)
C(30)-C(29)-C(28)	120.3(6)
C(30)-C(29)-H(29)	119.8
C(28)-C(29)-H(29)	119.8
C(29)-C(30)-C(31)	120.7(6)
C(29)-C(30)-H(30)	128(3)
C(31)-C(30)-H(30)	112(3)
C(30)-C(31)-C(32)	118.5(6)
C(30)-C(31)-H(31)	124(3)
C(32)-C(31)-H(31)	117(3)
C(31)-C(32)-C(27)	122.3(6)
C(31)-C(32)-H(32)	118.9
C(27)-C(32)-H(32)	118.9
C(34)-C(33)-P(2)	111.4(4)
C(34)-C(33)-H(33B)	114(3)
P(2)-C(33)-H(33B)	103(3)
C(34)-C(33)-H(33A)	112(3)
P(2)-C(33)-H(33A)	108(3)
H(33B)-C(33)-H(33A)	108(4)
C(33)-C(34)-P(1)	109.5(4)
C(33)-C(34)-H(34B)	112(3)

P(1)-C(34)-H(34B)	112(3)
C(33)-C(34)-H(34A)	113(3)
P(1)-C(34)-H(34A)	110(3)
H(34B)-C(34)-H(34A)	101(4)
F(3)-C(35)-F(1)	106.7(5)
F(3)-C(35)-F(2)	107.5(5)
F(1)-C(35)-F(2)	106.7(5)
F(3)-C(35)-S(1)	112.4(4)
F(1)-C(35)-S(1)	111.7(4)
F(2)-C(35)-S(1)	111.4(4)
N(2)-C(36)-C(37)	112.1(5)
N(2)-C(36)-H(36A)	112(3)
C(37)-C(36)-H(36A)	110(3)
N(2)-C(36)-H(36B)	113(3)
C(37)-C(36)-H(36B)	107(3)
H(36A)-C(36)-H(36B)	102(4)
C(38)-C(37)-C(36)	113.8(5)
C(38)-C(37)-H(37B)	112(3)
C(36)-C(37)-H(37B)	110(3)
C(38)-C(37)-H(37A)	108(3)
C(36)-C(37)-H(37A)	113(3)
H(37B)-C(37)-H(37A)	99(4)
C(39)-C(38)-C(37)	112.5(6)
C(39)-C(38)-H(38B)	108(3)
C(37)-C(38)-H(38B)	108(3)



C(39)-C(38)-H(38A)	115(5)
C(37)-C(38)-H(38A)	109(5)
H(38B)-C(38)-H(38A)	104(5)
C(38)-C(39)-H(39B)	111(4)
C(38)-C(39)-H(39A)	113(3)
H(39B)-C(39)-H(39A)	107(5)
C(38)-C(39)-H(39C)	109(4)
H(39B)-C(39)-H(39C)	99(5)
H(39A)-C(39)-H(39C)	117(5)

---

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table C. Anisotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for  $\text{FeL}_1$ . The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2p^2[ h^2 a^*2U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

---

	U <sup>11</sup>	U <sup>22</sup>	U <sup>33</sup>	U <sup>23</sup>	U <sup>13</sup>	U <sup>12</sup>
<hr/>						
Fe(1)	19(1)	21(1)	16(1)	1(1)	9(1)	-1(1)
P(1)	19(1)	20(1)	17(1)	1(1)	8(1)	-1(1)
S(1)	23(1)	22(1)	21(1)	-1(1)	10(1)	-2(1)
F(1)	62(2)	42(2)	29(2)	9(2)	21(2)	4(2)
C(1)	20(3)	16(3)	24(3)	3(3)	10(3)	5(3)
N(1)	21(2)	24(3)	17(2)	2(2)	10(2)	2(2)
O(1)	19(2)	28(2)	41(2)	0(2)	15(2)	3(2)
P(2)	22(1)	19(1)	19(1)	2(1)	10(1)	1(1)

C(2)	25(3)	31(4)	22(3)	6(3)	12(3)	0(3)
N(2)	25(3)	21(3)	18(2)	-2(2)	8(2)	1(2)
F(2)	28(2)	35(2)	62(3)	7(2)	7(2)	7(2)
O(2)	34(2)	46(3)	24(2)	-9(2)	15(2)	-4(2)
O(3)	30(2)	20(2)	30(2)	-6(2)	10(2)	-5(2)
F(3)	46(2)	19(2)	62(2)	-2(2)	20(2)	-1(2)
C(3)	23(3)	30(4)	24(3)	3(3)	14(3)	-3(3)
C(4)	22(3)	44(4)	17(3)	2(3)	5(3)	0(3)
C(5)	27(3)	29(4)	16(3)	4(3)	11(2)	4(3)
C(6)	21(3)	35(4)	19(3)	4(3)	13(2)	1(3)
C(7)	29(3)	29(4)	19(3)	-2(3)	11(3)	0(3)
C(8)	24(3)	30(4)	17(3)	-6(3)	5(3)	-11(3)
C(9)	18(3)	24(3)	21(3)	5(3)	5(2)	2(2)
C(10)	28(3)	20(4)	32(4)	-6(3)	10(3)	4(3)
C(11)	23(3)	27(4)	43(4)	1(3)	11(3)	-4(3)
C(12)	40(4)	22(4)	22(3)	4(3)	3(3)	-3(3)
C(13)	36(4)	17(3)	22(3)	-1(3)	10(3)	-1(3)
C(14)	22(3)	27(4)	20(3)	7(3)	7(3)	0(3)
C(15)	18(3)	31(4)	24(3)	2(3)	8(3)	5(3)
C(16)	26(3)	41(4)	35(4)	-3(3)	19(3)	3(3)
C(17)	27(4)	37(4)	29(4)	-2(3)	-3(3)	6(3)
C(18)	34(4)	26(4)	26(3)	5(3)	10(3)	3(3)
C(19)	28(3)	28(4)	23(3)	-1(3)	12(3)	-1(3)
C(20)	26(3)	16(3)	18(3)	-1(2)	9(2)	0(2)
C(21)	13(3)	26(3)	23(3)	1(3)	7(2)	1(2)

C(22)	26(3)	24(4)	20(3)	2(3)	11(3)	-1(3)
C(23)	27(3)	28(4)	16(3)	2(3)	8(3)	7(3)
C(24)	28(3)	20(4)	29(3)	-9(3)	10(3)	0(3)
C(25)	27(3)	18(3)	24(3)	2(3)	6(3)	-2(3)
C(26)	24(3)	27(4)	18(3)	5(3)	8(3)	5(3)
C(27)	19(3)	22(3)	18(3)	4(2)	10(2)	-1(2)
C(28)	20(3)	27(4)	24(3)	-1(3)	6(3)	1(3)
C(29)	25(3)	28(4)	34(3)	4(3)	8(3)	2(3)
C(30)	20(3)	41(4)	25(3)	13(3)	11(3)	1(3)
C(31)	19(3)	40(4)	22(3)	2(3)	13(3)	-8(3)
C(32)	24(3)	30(4)	26(3)	-1(3)	14(3)	-1(3)
C(33)	28(3)	19(3)	27(3)	0(3)	17(3)	-4(3)
C(34)	24(3)	14(3)	21(3)	3(2)	12(3)	-2(2)
C(35)	30(4)	29(4)	36(4)	-1(3)	17(3)	4(3)
C(36)	25(3)	34(4)	14(3)	-6(3)	8(3)	-4(3)
C(37)	25(3)	34(4)	20(3)	-2(3)	7(3)	-4(3)
C(38)	27(4)	35(4)	32(4)	0(3)	11(3)	0(3)
C(39)	26(4)	38(5)	40(5)	6(4)	1(4)	9(3)

---

Table D. Hydrogen coordinates ( $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for FeL<sub>1</sub>.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	1910(30)	3980(50)	4200(30)	34(17)
H(2)	1790(30)	2230(40)	5890(30)	14(14)
H(3)	680(30)	1400(50)	4690(30)	19(14)
H(4)	4360(30)	3190(50)	6990(30)	35(19)
H(5)	3200(40)	2290(60)	6910(40)	50(20)
H(6)	2170(30)	3940(40)	6710(20)	5(12)
H(7)	2860(30)	6120(50)	6780(30)	30(16)
H(8)	4240(30)	5500(50)	6960(30)	22(15)
H(10)	4460(30)	6870(50)	5590(30)	14(14)
H(11)	5100(30)	8590(50)	6170(30)	25(16)
H(12)	4550(40)	9890(70)	6730(40)	60(20)
H(13)	3290(30)	9500(50)	6720(30)	27(15)
H(14)	2570(30)	7840(50)	6080(30)	25(15)
H(15)	1540(30)	5610(50)	5570(30)	23(15)
H(16)	280(30)	6530(50)	5030(30)	11(14)
H(17)	-60(30)	7820(50)	4070(30)	28(17)
H(18)	790(30)	8240(50)	3570(30)	26(16)
H(19)	2010(30)	7330(50)	3970(30)	23(15)
H(22)	3240(30)	2770(40)	3730(30)	10(13)

H(23)	2550(30)	1200(50)	3050(30)	42(18)
H(24)	2150(40)	-510(60)	3550(40)	60(20)
H(25)	2470(40)	-470(60)	4810(30)	50(20)
H(26)	3150(30)	1100(50)	5530(30)	21(14)
H(28)	4640(30)	1170(50)	5320(30)	38(18)
H(29)	5907	491	5984	36
H(30)	6820(30)	1850(50)	6870(30)	28(16)
H(31)	6490(30)	3830(50)	7030(30)	24(15)
H(32)	5178	4366	6387	31
H(33B)	4420(30)	4990(50)	5080(30)	23(14)
H(33A)	3950(30)	4220(50)	4310(30)	30(15)
H(34B)	2750(30)	5290(50)	4040(30)	22(14)
H(34A)	3360(30)	6370(50)	4360(20)	10(12)
H(36A)	930(30)	2690(40)	3160(30)	12(13)
H(36B)	540(30)	1500(60)	3310(30)	40(17)
H(37B)	-510(30)	2750(50)	2750(30)	28(15)
H(37A)	-410(30)	2890(50)	3570(30)	22(14)
H(38B)	360(30)	4750(40)	3670(30)	11(13)
H(38A)	150(40)	4670(60)	2900(40)	50(20)
H(39B)	-1190(30)	4830(50)	2730(30)	31(18)
H(39A)	-780(30)	5950(60)	3030(30)	23(17)
H(39C)	-960(40)	4890(60)	3480(40)	50(20)

---

### III.I.II DRX complexo V

Crystal data and structure refinement for FeL<sub>5</sub>.

Identification code	FeL <sub>5</sub>	
Empirical formula	C <sub>36</sub> H <sub>35</sub> F <sub>3</sub> Fe N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> P <sub>2</sub> S	
Formula weight	766.51	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P2(1)2(1)2(1)	
Unit cell dimensions	a = 12.7600(9) Å	∠ = 90°.
	b = 20.3242(16) Å	∠ = 90°.
	c = 26.721(2) Å	∠ = 90°.
Volume	6929.8(9) Å <sup>3</sup>	
Z	8	
Density (calculated)	1.469 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.647 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	3168	
Crystal size	0.21 x 0.20 x 0.10 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	1.77 to 24.41°.	
Index ranges	-14<=h<=14, -23<=k<=23, -31<=l<=31	
Reflections collected	71336	
Independent reflections	11384 [R(int) = 0.1959]	
Completeness to theta = 24.41°	99.9 %	
Max. and min. transmission	0.9382 and 0.8762	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	

Data / restraints / parameters	11384 / 6 / 885
Goodness-of-fit on $F^2$	1.008
Final R indices [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0672, wR2 = 0.1517
R indices (all data)	R1 = 0.1206, wR2 = 0.1918
Absolute structure parameter	0.50(3)
Largest diff. peak and hole	0.582 and -0.567 e.Å <sup>-3</sup>

Table E. Atomic coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for FeL<sub>5</sub>.

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U^{ij}$  tensor.

	x	y	z	U(eq)
Fe(1)	9846(1)	2806(1)	893(1)	25(1)
S(1)	14066(2)	1565(1)	1404(1)	37(1)
P(1)	8313(2)	3271(1)	1028(1)	26(1)
O(1)	11379(5)	2219(3)	3152(2)	47(2)
N(1)	10013(5)	2488(3)	1596(2)	27(2)
C(1S)	13553(8)	801(5)	1663(4)	42(3)
C(1)	8868(8)	3962(5)	1881(4)	47(3)
F(1)	12568(5)	850(3)	1788(3)	66(2)
Fe(2)	5223(1)	2988(1)	4102(1)	24(1)
P(2)	8982(2)	1921(1)	654(1)	23(1)
O(2)	6759(5)	1854(3)	1969(2)	39(2)
N(2)	10753(8)	2115(4)	2300(3)	60(3)

C(2)	8727(8)	4229(6)	2355(4)	58(3)
C(2S)	8878(11)	516(6)	3531(5)	69(4)
F(2)	14082(5)	647(3)	2079(2)	66(2)
P(3)	3714(2)	3485(1)	3961(1)	25(1)
O(3)	15154(5)	1426(4)	1324(2)	52(2)
N(3)	5344(6)	2586(3)	3426(2)	28(2)
C(3)	7801(9)	4149(5)	2601(4)	52(3)
F(3)	13658(5)	301(3)	1352(2)	59(2)
P(4)	4299(2)	2144(1)	4382(1)	24(1)
N(4)	6015(8)	1978(5)	2788(3)	60(3)
C(4)	6992(9)	3813(5)	2370(4)	48(3)
O(4)	13859(5)	2031(3)	1801(2)	37(2)
F(4)	9190(7)	102(3)	3870(3)	115(3)
C(5)	7123(7)	3551(4)	1900(3)	35(2)
O(5)	13459(6)	1662(3)	959(2)	51(2)
F(5)	7850(7)	415(4)	3460(3)	104(3)
C(6)	8083(7)	3624(4)	1653(3)	30(2)
O(6)	8436(6)	1458(3)	4127(2)	55(2)
F(6)	9333(7)	364(3)	3095(3)	111(3)
C(7)	7949(7)	3949(4)	607(3)	28(2)
O(7)	10205(5)	1386(4)	3767(3)	66(2)
C(8)	8063(8)	4601(4)	755(4)	44(3)
O(8)	8753(5)	1709(3)	3262(2)	48(2)
C(9)	7862(9)	5107(5)	424(4)	53(3)
S(10)	9075(2)	1360(1)	3693(1)	40(1)



C(10)	7540(8)	4968(5)	-51(4)	44(3)
C(11)	7406(7)	4325(5)	-197(4)	43(3)
C(12)	7641(7)	3813(4)	130(3)	31(2)
C(13)	10219(7)	3270(4)	224(3)	35(2)
C(14)	10854(6)	2704(4)	289(3)	32(2)
C(15)	10446(6)	3701(5)	635(3)	33(2)
C(16)	11452(6)	2773(5)	733(3)	32(2)
C(17)	11178(6)	3402(4)	942(3)	31(2)
C(18)	9027(7)	1213(4)	1082(3)	25(2)
C(19)	8171(7)	896(4)	1256(3)	28(2)
C(20)	8253(8)	393(5)	1596(3)	38(2)
C(21)	9218(7)	189(4)	1762(3)	33(2)
C(22)	10101(7)	501(4)	1587(3)	34(2)
C(23)	10035(6)	1016(4)	1254(3)	27(2)
C(24)	9035(6)	1923(4)	-394(3)	26(2)
C(25)	9272(7)	1676(4)	-862(3)	32(2)
C(26)	9742(7)	1066(4)	-919(3)	33(2)
C(27)	9990(6)	709(4)	-486(3)	32(2)
C(28)	9763(7)	949(4)	-20(3)	32(2)
C(29)	9261(6)	1552(4)	33(3)	22(2)
C(30)	7593(6)	2139(4)	575(3)	25(2)
C(31)	7251(6)	2675(4)	951(3)	28(2)
C(32)	9305(7)	2300(4)	1923(3)	29(2)
C(33)	9727(5)	2063(3)	2343(2)	11(2)
C(34)	10940(7)	2380(4)	1844(3)	29(2)

C(35)	11514(7)	1890(5)	2696(3)	39(2)
C(36)	4194(7)	1438(4)	3963(3)	27(2)
C(37)	5100(8)	1108(4)	3818(3)	34(2)
C(38)	5053(8)	580(5)	3501(3)	40(3)
C(39)	4095(8)	383(4)	3302(3)	36(2)
C(40)	3199(8)	703(5)	3425(3)	39(2)
C(41)	3233(7)	1235(5)	3750(3)	37(2)
C(42)	4544(6)	1761(4)	4993(3)	25(2)
C(43)	4428(6)	2139(5)	5422(3)	31(2)
C(44)	4588(6)	1883(4)	5896(3)	32(2)
C(45)	4869(7)	1235(4)	5947(3)	35(2)
C(46)	5004(7)	849(4)	5528(3)	36(2)
C(47)	4854(7)	1109(4)	5056(3)	33(2)
C(48)	6047(7)	3857(5)	4221(3)	39(2)
C(49)	5671(7)	3607(5)	4686(3)	37(2)
C(50)	6129(6)	2985(4)	4749(3)	30(2)
C(51)	6770(6)	2853(4)	4326(3)	30(2)
C(52)	6714(6)	3405(5)	4010(3)	32(2)
C(53)	3390(7)	4180(4)	4359(3)	29(2)
C(54)	3842(7)	4797(4)	4272(3)	31(2)
C(55)	3659(7)	5322(4)	4578(3)	29(2)
C(56)	2729(7)	4128(5)	4773(3)	36(2)
C(57)	2544(7)	4675(5)	5076(3)	36(2)
C(58)	2988(7)	5275(5)	4977(4)	37(2)
C(59)	3442(7)	3811(4)	3332(3)	28(2)

C(60)	4215(7)	4139(5)	3070(3)	38(2)
C(61)	4074(8)	4377(5)	2596(4)	48(3)
C(62)	3106(9)	4255(5)	2362(4)	48(3)
C(63)	2326(8)	3923(5)	2601(3)	39(2)
C(64)	2483(6)	3708(4)	3086(3)	25(2)
C(65)	2643(6)	2896(4)	4058(3)	26(2)
C(66)	2945(6)	2423(4)	4481(3)	24(2)
C(67)	6226(7)	2268(4)	3240(3)	27(2)
C(68)	4638(8)	2481(4)	3086(3)	37(2)
C(69)	4969(5)	2130(3)	2698(2)	10(2)
C(70)	6661(7)	1558(5)	2445(3)	34(2)

---

Table F. Bond lengths [ $\text{\AA}$ ] and angles [ $^\circ$ ] for FeL5.

---

Fe(1)-N(1)	1.998(7)
Fe(1)-C(14)	2.073(8)
Fe(1)-C(13)	2.075(8)
Fe(1)-C(15)	2.089(8)
Fe(1)-C(17)	2.090(8)
Fe(1)-C(16)	2.095(8)
Fe(1)-P(1)	2.202(2)
Fe(1)-P(2)	2.204(2)
S(1)-O(5)	1.433(7)
S(1)-O(3)	1.434(7)
S(1)-O(4)	1.446(6)

S(1)-C(1S)	1.821(11)
P(1)-C(31)	1.829(8)
P(1)-C(7)	1.838(9)
P(1)-C(6)	1.841(8)
O(1)-C(35)	1.401(10)
O(1)-H(1O)	0.8200
N(1)-C(32)	1.313(10)
N(1)-C(34)	1.374(10)
C(1S)-F(1)	1.305(11)
C(1S)-F(3)	1.319(11)
C(1S)-F(2)	1.337(10)
C(1)-C(6)	1.359(13)
C(1)-C(2)	1.388(13)
C(1)-H(1)	0.9300
Fe(2)-N(3)	1.989(7)
Fe(2)-C(50)	2.079(8)
Fe(2)-C(51)	2.080(8)
Fe(2)-C(48)	2.081(9)
Fe(2)-C(49)	2.085(9)
Fe(2)-C(52)	2.098(8)
Fe(2)-P(3)	2.207(2)
Fe(2)-P(4)	2.211(2)
P(2)-C(30)	1.838(8)
P(2)-C(18)	1.838(8)
P(2)-C(29)	1.855(8)

O(2)-C(70)	1.413(9)
O(2)-H(20)	0.8200
N(2)-C(33)	1.319(11)
N(2)-C(34)	1.353(11)
N(2)-C(35)	1.506(12)
C(2)-C(3)	1.362(14)
C(2)-H(2)	0.9300
C(2S)-F(4)	1.299(15)
C(2S)-F(6)	1.337(13)
C(2S)-F(5)	1.341(14)
C(2S)-S(10)	1.785(12)
P(3)-C(53)	1.817(9)
P(3)-C(65)	1.835(8)
P(3)-C(59)	1.839(9)
N(3)-C(68)	1.296(11)
N(3)-C(67)	1.390(10)
C(3)-C(4)	1.382(15)
C(3)-H(3)	0.9300
P(4)-C(36)	1.824(8)
P(4)-C(42)	1.837(8)
P(4)-C(66)	1.837(8)
N(4)-C(67)	1.372(11)
N(4)-C(69)	1.391(12)
N(4)-C(70)	1.499(12)
C(4)-C(5)	1.374(13)

C(4)-H(4)	0.9300
C(5)-C(6)	1.400(12)
C(5)-H(5)	0.9300
O(6)-S(10)	1.431(7)
C(7)-C(12)	1.364(12)
C(7)-C(8)	1.390(12)
O(7)-S(10)	1.457(7)
C(8)-C(9)	1.379(13)
C(8)-H(8)	0.9300
O(8)-S(10)	1.414(6)
C(9)-C(10)	1.364(13)
C(9)-H(9)	0.9300
C(10)-C(11)	1.376(13)
C(10)-H(10)	0.9300
C(11)-C(12)	1.391(12)
C(11)-H(11)	0.9300
C(12)-H(12)	0.9300
C(13)-C(14)	1.418(12)
C(13)-C(15)	1.434(12)
C(13)-H(13)	0.9300
C(14)-C(16)	1.416(11)
C(14)-H(14)	0.9300
C(15)-C(17)	1.383(12)
C(15)-H(15)	0.9300
C(16)-C(17)	1.437(12)

C(16)-H(16)	0.9300
C(17)-H(17)	0.9300
C(18)-C(19)	1.350(11)
C(18)-C(23)	1.423(11)
C(19)-C(20)	1.372(12)
C(19)-H(19)	0.9300
C(20)-C(21)	1.372(12)
C(20)-H(20)	0.9300
C(21)-C(22)	1.374(12)
C(21)-H(21)	0.9300
C(22)-C(23)	1.377(11)
C(22)-H(22)	0.9300
C(23)-H(23)	0.9300
C(24)-C(25)	1.382(11)
C(24)-C(29)	1.399(11)
C(24)-H(24)	0.9300
C(25)-C(26)	1.385(11)
C(25)-H(25)	0.9300
C(26)-C(27)	1.400(11)
C(26)-H(26)	0.9300
C(27)-C(28)	1.369(11)
C(27)-H(27)	0.9300
C(28)-C(29)	1.390(11)
C(28)-H(28)	0.9300
C(30)-C(31)	1.545(11)

C(30)-H(30A)	0.9700
C(30)-H(30B)	0.9700
C(31)-H(31A)	0.9700
C(31)-H(31B)	0.9700
C(32)-C(33)	1.336(10)
C(32)-H(32)	0.9300
C(33)-H(33)	0.9300
C(34)-H(34)	0.9300
C(35)-H(35A)	0.9700
C(35)-H(35B)	0.9700
C(36)-C(37)	1.393(12)
C(36)-C(41)	1.414(12)
C(37)-C(38)	1.367(12)
C(37)-H(37)	0.9300
C(38)-C(39)	1.392(13)
C(38)-H(38)	0.9300
C(39)-C(40)	1.356(13)
C(39)-H(39)	0.9300
C(40)-C(41)	1.389(12)
C(40)-H(40)	0.9300
C(41)-H(41)	0.9300
C(42)-C(43)	1.387(11)
C(42)-C(47)	1.393(11)
C(43)-C(44)	1.384(11)
C(43)-H(43)	0.9300



C(44)-C(45)	1.371(12)
C(44)-H(44)	0.9300
C(45)-C(46)	1.375(12)
C(45)-H(45)	0.9300
C(46)-C(47)	1.382(11)
C(46)-H(46)	0.9300
C(47)-H(47)	0.9300
C(48)-C(52)	1.373(12)
C(48)-C(49)	1.425(13)
C(48)-H(48)	0.9300
C(49)-C(50)	1.402(12)
C(49)-H(49)	0.9300
C(50)-C(51)	1.420(11)
C(50)-H(50)	0.9300
C(51)-C(52)	1.405(12)
C(51)-H(51)	0.9300
C(52)-H(52)	0.9300
C(53)-C(56)	1.395(12)
C(53)-C(54)	1.400(12)
C(54)-C(55)	1.364(11)
C(54)-H(54)	0.9300
C(55)-C(58)	1.372(12)
C(55)-H(55)	0.9300
C(56)-C(57)	1.396(12)
C(56)-H(56)	0.9300

C(57)-C(58)	1.370(13)
C(57)-H(57)	0.9300
C(58)-H(58)	0.9300
C(59)-C(60)	1.381(12)
C(59)-C(64)	1.405(11)
C(60)-C(61)	1.366(12)
C(60)-H(60)	0.9300
C(61)-C(62)	1.407(14)
C(61)-H(61)	0.9300
C(62)-C(63)	1.361(14)
C(62)-H(62)	0.9300
C(63)-C(64)	1.383(12)
C(63)-H(63)	0.9300
C(64)-H(64)	0.9300
C(65)-C(66)	1.533(10)
C(65)-H(65A)	0.9700
C(65)-H(65B)	0.9700
C(66)-H(66A)	0.9700
C(66)-H(66B)	0.9700
C(67)-H(67)	0.9300
C(68)-C(69)	1.329(11)
C(68)-H(68)	0.9300
C(69)-H(69)	0.9300
C(70)-H(70A)	0.9700
C(70)-H(70B)	0.9700

N(1)-Fe(1)-C(14)	129.3(3)
N(1)-Fe(1)-C(13)	158.7(3)
C(14)-Fe(1)-C(13)	40.0(3)
N(1)-Fe(1)-C(15)	123.5(3)
C(14)-Fe(1)-C(15)	66.6(3)
C(13)-Fe(1)-C(15)	40.3(3)
N(1)-Fe(1)-C(17)	92.4(3)
C(14)-Fe(1)-C(17)	66.6(3)
C(13)-Fe(1)-C(17)	66.7(4)
C(15)-Fe(1)-C(17)	38.7(3)
N(1)-Fe(1)-C(16)	94.4(3)
C(14)-Fe(1)-C(16)	39.7(3)
C(13)-Fe(1)-C(16)	67.3(4)
C(15)-Fe(1)-C(16)	66.6(3)
C(17)-Fe(1)-C(16)	40.2(3)
N(1)-Fe(1)-P(1)	94.5(2)
C(14)-Fe(1)-P(1)	136.2(3)
C(13)-Fe(1)-P(1)	98.6(3)
C(15)-Fe(1)-P(1)	90.3(3)
C(17)-Fe(1)-P(1)	117.6(2)
C(16)-Fe(1)-P(1)	156.4(3)
N(1)-Fe(1)-P(2)	93.5(2)
C(14)-Fe(1)-P(2)	90.2(2)
C(13)-Fe(1)-P(2)	103.7(3)

C(15)-Fe(1)-P(2)	143.0(3)
C(17)-Fe(1)-P(2)	153.8(2)
C(16)-Fe(1)-P(2)	113.9(3)
P(1)-Fe(1)-P(2)	87.33(9)
O(5)-S(1)-O(3)	115.3(4)
O(5)-S(1)-O(4)	114.8(4)
O(3)-S(1)-O(4)	114.5(4)
O(5)-S(1)-C(1S)	103.8(4)
O(3)-S(1)-C(1S)	103.7(5)
O(4)-S(1)-C(1S)	102.4(4)
C(31)-P(1)-C(7)	103.9(4)
C(31)-P(1)-C(6)	104.0(4)
C(7)-P(1)-C(6)	102.8(4)
C(31)-P(1)-Fe(1)	110.8(3)
C(7)-P(1)-Fe(1)	116.5(3)
C(6)-P(1)-Fe(1)	117.3(3)
C(35)-O(1)-H(10)	109.5
C(32)-N(1)-C(34)	102.9(7)
C(32)-N(1)-Fe(1)	130.3(6)
C(34)-N(1)-Fe(1)	126.7(5)
F(1)-C(1S)-F(3)	108.5(8)
F(1)-C(1S)-F(2)	106.9(8)
F(3)-C(1S)-F(2)	107.0(8)
F(1)-C(1S)-S(1)	112.2(7)
F(3)-C(1S)-S(1)	112.4(7)

F(2)-C(1S)-S(1)	109.5(7)
C(6)-C(1)-C(2)	120.7(9)
C(6)-C(1)-H(1)	119.6
C(2)-C(1)-H(1)	119.6
N(3)-Fe(2)-C(50)	135.3(3)
N(3)-Fe(2)-C(51)	97.7(3)
C(50)-Fe(2)-C(51)	39.9(3)
N(3)-Fe(2)-C(48)	116.6(3)
C(50)-Fe(2)-C(48)	66.0(3)
C(51)-Fe(2)-C(48)	65.7(4)
N(3)-Fe(2)-C(49)	155.0(3)
C(50)-Fe(2)-C(49)	39.4(3)
C(51)-Fe(2)-C(49)	66.7(3)
C(48)-Fe(2)-C(49)	40.0(3)
N(3)-Fe(2)-C(52)	89.4(3)
C(50)-Fe(2)-C(52)	66.0(3)
C(51)-Fe(2)-C(52)	39.3(3)
C(48)-Fe(2)-C(52)	38.4(3)
C(49)-Fe(2)-C(52)	66.1(3)
N(3)-Fe(2)-P(3)	95.8(2)
C(50)-Fe(2)-P(3)	128.9(2)
C(51)-Fe(2)-P(3)	159.5(3)
C(48)-Fe(2)-P(3)	94.5(3)
C(49)-Fe(2)-P(3)	95.2(3)
C(52)-Fe(2)-P(3)	125.9(3)

N(3)-Fe(2)-P(4)	91.7(2)
C(50)-Fe(2)-P(4)	90.8(2)
C(51)-Fe(2)-P(4)	107.9(3)
C(48)-Fe(2)-P(4)	151.2(3)
C(49)-Fe(2)-P(4)	111.2(3)
C(52)-Fe(2)-P(4)	146.8(3)
P(3)-Fe(2)-P(4)	87.00(9)
C(30)-P(2)-C(18)	106.8(4)
C(30)-P(2)-C(29)	100.4(4)
C(18)-P(2)-C(29)	103.5(4)
C(30)-P(2)-Fe(1)	108.6(3)
C(18)-P(2)-Fe(1)	116.3(3)
C(29)-P(2)-Fe(1)	119.5(3)
C(70)-O(2)-H(20)	109.5
C(33)-N(2)-C(34)	106.6(8)
C(33)-N(2)-C(35)	123.6(8)
C(34)-N(2)-C(35)	129.8(9)
C(3)-C(2)-C(1)	120.4(10)
C(3)-C(2)-H(2)	119.8
C(1)-C(2)-H(2)	119.8
F(4)-C(2S)-F(6)	109.0(10)
F(4)-C(2S)-F(5)	107.4(12)
F(6)-C(2S)-F(5)	105.5(11)
F(4)-C(2S)-S(10)	114.2(9)
F(6)-C(2S)-S(10)	111.8(9)

F(5)-C(2S)-S(10)	108.6(9)
C(53)-P(3)-C(65)	104.8(4)
C(53)-P(3)-C(59)	102.3(4)
C(65)-P(3)-C(59)	102.9(4)
C(53)-P(3)-Fe(2)	117.0(3)
C(65)-P(3)-Fe(2)	109.1(3)
C(59)-P(3)-Fe(2)	119.1(3)
C(68)-N(3)-C(67)	103.7(7)
C(68)-N(3)-Fe(2)	130.5(6)
C(67)-N(3)-Fe(2)	125.3(6)
C(2)-C(3)-C(4)	119.4(10)
C(2)-C(3)-H(3)	120.3
C(4)-C(3)-H(3)	120.3
C(36)-P(4)-C(42)	103.0(4)
C(36)-P(4)-C(66)	105.2(4)
C(42)-P(4)-C(66)	99.4(4)
C(36)-P(4)-Fe(2)	116.2(3)
C(42)-P(4)-Fe(2)	122.6(3)
C(66)-P(4)-Fe(2)	108.1(3)
C(67)-N(4)-C(69)	104.2(8)
C(67)-N(4)-C(70)	132.4(9)
C(69)-N(4)-C(70)	123.3(8)
C(5)-C(4)-C(3)	120.5(10)
C(5)-C(4)-H(4)	119.7
C(3)-C(4)-H(4)	119.7

C(4)-C(5)-C(6)	119.8(9)
C(4)-C(5)-H(5)	120.1
C(6)-C(5)-H(5)	120.1
C(1)-C(6)-C(5)	119.1(8)
C(1)-C(6)-P(1)	119.1(7)
C(5)-C(6)-P(1)	121.8(7)
C(12)-C(7)-C(8)	119.2(8)
C(12)-C(7)-P(1)	119.5(7)
C(8)-C(7)-P(1)	121.0(7)
C(9)-C(8)-C(7)	120.7(9)
C(9)-C(8)-H(8)	119.7
C(7)-C(8)-H(8)	119.7
C(10)-C(9)-C(8)	119.9(10)
C(10)-C(9)-H(9)	120.1
C(8)-C(9)-H(9)	120.1
O(8)-S(10)-O(6)	115.1(4)
O(8)-S(10)-O(7)	112.4(4)
O(6)-S(10)-O(7)	116.6(5)
O(8)-S(10)-C(2S)	104.1(6)
O(6)-S(10)-C(2S)	104.5(5)
O(7)-S(10)-C(2S)	102.0(6)
C(9)-C(10)-C(11)	119.9(10)
C(9)-C(10)-H(10)	120.0
C(11)-C(10)-H(10)	120.0
C(10)-C(11)-C(12)	120.3(10)



C(10)-C(11)-H(11)	119.8
C(12)-C(11)-H(11)	119.8
C(7)-C(12)-C(11)	119.9(9)
C(7)-C(12)-H(12)	120.0
C(11)-C(12)-H(12)	120.0
C(14)-C(13)-C(15)	106.6(8)
C(14)-C(13)-Fe(1)	69.9(5)
C(15)-C(13)-Fe(1)	70.4(5)
C(14)-C(13)-H(13)	126.7
C(15)-C(13)-H(13)	126.7
Fe(1)-C(13)-H(13)	124.6
C(16)-C(14)-C(13)	109.3(8)
C(16)-C(14)-Fe(1)	71.0(5)
C(13)-C(14)-Fe(1)	70.1(5)
C(16)-C(14)-H(14)	125.4
C(13)-C(14)-H(14)	125.4
Fe(1)-C(14)-H(14)	125.2
C(17)-C(15)-C(13)	108.8(8)
C(17)-C(15)-Fe(1)	70.7(5)
C(13)-C(15)-Fe(1)	69.4(5)
C(17)-C(15)-H(15)	125.6
C(13)-C(15)-H(15)	125.6
Fe(1)-C(15)-H(15)	125.9
C(14)-C(16)-C(17)	106.4(8)
C(14)-C(16)-Fe(1)	69.3(4)

C(17)-C(16)-Fe(1)	69.8(4)
C(14)-C(16)-H(16)	126.8
C(17)-C(16)-H(16)	126.8
Fe(1)-C(16)-H(16)	125.7
C(15)-C(17)-C(16)	108.9(8)
C(15)-C(17)-Fe(1)	70.6(5)
C(16)-C(17)-Fe(1)	70.1(4)
C(15)-C(17)-H(17)	125.5
C(16)-C(17)-H(17)	125.5
Fe(1)-C(17)-H(17)	125.4
C(19)-C(18)-C(23)	119.0(7)
C(19)-C(18)-P(2)	124.2(7)
C(23)-C(18)-P(2)	116.7(6)
C(18)-C(19)-C(20)	121.5(8)
C(18)-C(19)-H(19)	119.3
C(20)-C(19)-H(19)	119.3
C(21)-C(20)-C(19)	120.5(9)
C(21)-C(20)-H(20)	119.8
C(19)-C(20)-H(20)	119.8
C(20)-C(21)-C(22)	119.1(8)
C(20)-C(21)-H(21)	120.4
C(22)-C(21)-H(21)	120.4
C(21)-C(22)-C(23)	121.3(8)
C(21)-C(22)-H(22)	119.3
C(23)-C(22)-H(22)	119.3

C(22)-C(23)-C(18)	118.6(8)
C(22)-C(23)-H(23)	120.7
C(18)-C(23)-H(23)	120.7
C(25)-C(24)-C(29)	119.8(8)
C(25)-C(24)-H(24)	120.1
C(29)-C(24)-H(24)	120.1
C(24)-C(25)-C(26)	121.3(8)
C(24)-C(25)-H(25)	119.4
C(26)-C(25)-H(25)	119.4
C(25)-C(26)-C(27)	118.1(8)
C(25)-C(26)-H(26)	120.9
C(27)-C(26)-H(26)	120.9
C(28)-C(27)-C(26)	121.3(8)
C(28)-C(27)-H(27)	119.4
C(26)-C(27)-H(27)	119.4
C(27)-C(28)-C(29)	120.3(8)
C(27)-C(28)-H(28)	119.9
C(29)-C(28)-H(28)	119.9
C(28)-C(29)-C(24)	119.1(7)
C(28)-C(29)-P(2)	122.4(6)
C(24)-C(29)-P(2)	118.2(6)
C(31)-C(30)-P(2)	111.6(5)
C(31)-C(30)-H(30A)	109.3
P(2)-C(30)-H(30A)	109.3
C(31)-C(30)-H(30B)	109.3

P(2)-C(30)-H(30B)	109.3
H(30A)-C(30)-H(30B)	108.0
C(30)-C(31)-P(1)	109.4(5)
C(30)-C(31)-H(31A)	109.8
P(1)-C(31)-H(31A)	109.8
C(30)-C(31)-H(31B)	109.8
P(1)-C(31)-H(31B)	109.8
H(31A)-C(31)-H(31B)	108.3
N(1)-C(32)-C(33)	112.8(8)
N(1)-C(32)-H(32)	123.6
C(33)-C(32)-H(32)	123.6
N(2)-C(33)-C(32)	107.3(7)
N(2)-C(33)-H(33)	126.4
C(32)-C(33)-H(33)	126.4
N(2)-C(34)-N(1)	110.3(8)
N(2)-C(34)-H(34)	124.8
N(1)-C(34)-H(34)	124.8
O(1)-C(35)-N(2)	112.8(8)
O(1)-C(35)-H(35A)	109.0
N(2)-C(35)-H(35A)	109.0
O(1)-C(35)-H(35B)	109.0
N(2)-C(35)-H(35B)	109.0
H(35A)-C(35)-H(35B)	107.8
C(37)-C(36)-C(41)	117.9(8)
C(37)-C(36)-P(4)	119.3(6)

C(41)-C(36)-P(4)	122.7(7)
C(38)-C(37)-C(36)	120.9(9)
C(38)-C(37)-H(37)	119.6
C(36)-C(37)-H(37)	119.6
C(37)-C(38)-C(39)	120.2(9)
C(37)-C(38)-H(38)	119.9
C(39)-C(38)-H(38)	119.9
C(40)-C(39)-C(38)	120.6(9)
C(40)-C(39)-H(39)	119.7
C(38)-C(39)-H(39)	119.7
C(39)-C(40)-C(41)	119.9(10)
C(39)-C(40)-H(40)	120.0
C(41)-C(40)-H(40)	120.0
C(40)-C(41)-C(36)	120.4(9)
C(40)-C(41)-H(41)	119.8
C(36)-C(41)-H(41)	119.8
C(43)-C(42)-C(47)	117.2(8)
C(43)-C(42)-P(4)	118.8(6)
C(47)-C(42)-P(4)	123.9(6)
C(44)-C(43)-C(42)	122.1(8)
C(44)-C(43)-H(43)	119.0
C(42)-C(43)-H(43)	119.0
C(45)-C(44)-C(43)	119.4(9)
C(45)-C(44)-H(44)	120.3
C(43)-C(44)-H(44)	120.3

C(44)-C(45)-C(46)	119.9(8)
C(44)-C(45)-H(45)	120.0
C(46)-C(45)-H(45)	120.0
C(45)-C(46)-C(47)	120.5(9)
C(45)-C(46)-H(46)	119.8
C(47)-C(46)-H(46)	119.8
C(46)-C(47)-C(42)	120.8(8)
C(46)-C(47)-H(47)	119.6
C(42)-C(47)-H(47)	119.6
C(52)-C(48)-C(49)	109.1(9)
C(52)-C(48)-Fe(2)	71.5(5)
C(49)-C(48)-Fe(2)	70.1(5)
C(52)-C(48)-H(48)	125.4
C(49)-C(48)-H(48)	125.4
Fe(2)-C(48)-H(48)	124.5
C(50)-C(49)-C(48)	106.6(8)
C(50)-C(49)-Fe(2)	70.1(5)
C(48)-C(49)-Fe(2)	69.9(5)
C(50)-C(49)-H(49)	126.7
C(48)-C(49)-H(49)	126.7
Fe(2)-C(49)-H(49)	124.9
C(49)-C(50)-C(51)	108.4(8)
C(49)-C(50)-Fe(2)	70.5(5)
C(51)-C(50)-Fe(2)	70.1(5)
C(49)-C(50)-H(50)	125.8

C(51)-C(50)-H(50)	125.8
Fe(2)-C(50)-H(50)	125.1
C(52)-C(51)-C(50)	107.3(8)
C(52)-C(51)-Fe(2)	71.0(5)
C(50)-C(51)-Fe(2)	70.0(5)
C(52)-C(51)-H(51)	126.3
C(50)-C(51)-H(51)	126.3
Fe(2)-C(51)-H(51)	124.3
C(48)-C(52)-C(51)	108.6(8)
C(48)-C(52)-Fe(2)	70.1(5)
C(51)-C(52)-Fe(2)	69.7(5)
C(48)-C(52)-H(52)	125.7
C(51)-C(52)-H(52)	125.7
Fe(2)-C(52)-H(52)	126.1
C(56)-C(53)-C(54)	116.7(8)
C(56)-C(53)-P(3)	122.9(7)
C(54)-C(53)-P(3)	120.3(7)
C(55)-C(54)-C(53)	122.0(8)
C(55)-C(54)-H(54)	119.0
C(53)-C(54)-H(54)	119.0
C(54)-C(55)-C(58)	121.3(9)
C(54)-C(55)-H(55)	119.3
C(58)-C(55)-H(55)	119.3
C(53)-C(56)-C(57)	120.1(9)
C(53)-C(56)-H(56)	120.0

C(57)-C(56)-H(56)	120.0
C(58)-C(57)-C(56)	121.9(9)
C(58)-C(57)-H(57)	119.1
C(56)-C(57)-H(57)	119.1
C(57)-C(58)-C(55)	118.0(9)
C(57)-C(58)-H(58)	121.0
C(55)-C(58)-H(58)	121.0
C(60)-C(59)-C(64)	117.1(8)
C(60)-C(59)-P(3)	120.2(7)
C(64)-C(59)-P(3)	122.6(6)
C(61)-C(60)-C(59)	123.2(9)
C(61)-C(60)-H(60)	118.4
C(59)-C(60)-H(60)	118.4
C(60)-C(61)-C(62)	117.8(10)
C(60)-C(61)-H(61)	121.1
C(62)-C(61)-H(61)	121.1
C(63)-C(62)-C(61)	121.3(9)
C(63)-C(62)-H(62)	119.3
C(61)-C(62)-H(62)	119.3
C(62)-C(63)-C(64)	119.4(9)
C(62)-C(63)-H(63)	120.3
C(64)-C(63)-H(63)	120.3
C(63)-C(64)-C(59)	121.2(8)
C(63)-C(64)-H(64)	119.4
C(59)-C(64)-H(64)	119.4



C(66)-C(65)-P(3)	109.1(5)
C(66)-C(65)-H(65A)	109.9
P(3)-C(65)-H(65A)	109.9
C(66)-C(65)-H(65B)	109.9
P(3)-C(65)-H(65B)	109.9
H(65A)-C(65)-H(65B)	108.3
C(65)-C(66)-P(4)	108.9(5)
C(65)-C(66)-H(66A)	109.9
P(4)-C(66)-H(66A)	109.9
C(65)-C(66)-H(66B)	109.9
P(4)-C(66)-H(66B)	109.9
H(66A)-C(66)-H(66B)	108.3
N(4)-C(67)-N(3)	110.8(8)
N(4)-C(67)-H(67)	124.6
N(3)-C(67)-H(67)	124.6
N(3)-C(68)-C(69)	114.5(8)
N(3)-C(68)-H(68)	122.8
C(69)-C(68)-H(68)	122.8
C(68)-C(69)-N(4)	106.8(7)
C(68)-C(69)-H(69)	126.6
N(4)-C(69)-H(69)	126.6
O(2)-C(70)-N(4)	110.8(7)
O(2)-C(70)-H(70A)	109.5
N(4)-C(70)-H(70A)	109.5
O(2)-C(70)-H(70B)	109.5

N(4)-C(70)-H(70B)	109.5
H(70A)-C(70)-H(70B)	108.1

---

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table G. Anisotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for  $\text{FeL}_5$ . The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

---

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
<hr/>						
Fe(1)	23(1)	26(1)	25(1)	1(1)	1(1)	-4(1)
S(1)	46(2)	33(1)	31(1)	2(1)	-5(1)	-1(1)
P(1)	28(1)	25(1)	25(1)	-1(1)	3(1)	2(1)
O(1)	51(5)	56(5)	34(4)	-4(4)	-10(3)	-21(4)
N(1)	25(4)	29(4)	28(4)	1(3)	1(3)	-1(3)
C(1S)	42(7)	48(7)	35(6)	-5(5)	-10(5)	14(5)
C(1)	39(6)	56(7)	45(6)	-16(5)	11(5)	-2(5)
F(1)	41(4)	69(5)	88(5)	-3(4)	14(3)	-9(3)
Fe(2)	22(1)	27(1)	24(1)	0(1)	-2(1)	0(1)
P(2)	21(1)	24(1)	26(1)	1(1)	0(1)	-1(1)
O(2)	43(4)	46(4)	27(4)	-4(3)	7(3)	-5(3)
N(2)	81(8)	53(6)	45(5)	0(5)	-10(5)	16(5)
C(2)	32(6)	84(9)	59(7)	-26(7)	0(6)	-7(6)
C(2S)	73(9)	49(8)	85(10)	-38(7)	16(8)	1(7)
F(2)	97(5)	48(4)	53(4)	17(3)	-13(4)	-4(4)
P(3)	25(1)	23(1)	27(1)	1(1)	-2(1)	2(1)

O(3)	35(4)	67(5)	54(4)	-16(4)	7(3)	-6(4)
N(3)	33(4)	20(4)	30(4)	11(3)	-1(4)	4(3)
C(3)	71(8)	44(7)	41(6)	-14(5)	-6(6)	-6(6)
F(3)	83(5)	28(3)	65(4)	-16(3)	-6(4)	5(3)
P(4)	26(1)	25(1)	22(1)	-2(1)	1(1)	1(1)
N(4)	80(7)	52(6)	48(6)	3(5)	17(5)	-12(5)
C(4)	60(7)	45(7)	39(6)	0(5)	10(5)	14(6)
O(4)	51(4)	29(4)	30(3)	-8(3)	-8(3)	7(3)
F(4)	152(8)	43(4)	149(8)	47(5)	58(6)	37(5)
C(5)	38(6)	34(6)	32(5)	6(5)	4(4)	6(4)
O(5)	86(5)	34(4)	33(4)	3(3)	-10(4)	1(4)
F(5)	107(7)	76(6)	129(7)	-41(5)	-2(6)	-22(5)
C(6)	47(6)	21(5)	21(5)	9(4)	5(4)	10(4)
O(6)	95(6)	34(4)	37(4)	-9(3)	14(4)	-1(4)
F(6)	171(8)	62(5)	100(6)	-37(5)	63(6)	4(5)
C(7)	29(5)	25(5)	29(5)	5(4)	3(4)	3(4)
O(7)	34(4)	83(6)	82(6)	33(4)	-9(4)	-17(4)
C(8)	68(7)	18(5)	46(7)	-5(5)	6(5)	6(5)
O(8)	46(4)	64(5)	35(4)	16(3)	3(3)	2(4)
C(9)	94(9)	31(6)	35(6)	0(5)	23(6)	4(6)
S(10)	54(2)	34(2)	31(1)	2(1)	1(1)	3(1)
C(10)	48(7)	34(6)	52(7)	9(5)	27(5)	16(5)
C(11)	30(6)	57(7)	40(6)	16(5)	2(5)	5(5)
C(12)	35(6)	22(5)	34(5)	5(4)	16(4)	3(4)
C(13)	40(6)	31(5)	32(5)	6(4)	6(5)	-1(5)

C(14)	22(5)	33(5)	40(5)	-3(4)	10(4)	-8(4)
C(15)	26(5)	32(5)	41(5)	7(5)	7(4)	-9(4)
C(16)	16(5)	43(6)	37(5)	3(4)	1(4)	0(4)
C(17)	22(5)	30(5)	40(5)	-9(5)	-3(4)	-8(4)
C(18)	35(5)	25(5)	15(4)	-1(4)	2(4)	2(4)
C(19)	31(5)	26(5)	26(5)	4(4)	-1(4)	3(4)
C(20)	39(6)	41(6)	33(6)	8(5)	1(5)	-13(5)
C(21)	43(6)	25(5)	31(5)	1(4)	-2(5)	9(5)
C(22)	27(5)	37(6)	38(5)	7(4)	-6(4)	1(4)
C(23)	27(5)	29(5)	26(5)	0(4)	-2(4)	1(4)
C(24)	28(5)	21(5)	27(5)	4(4)	0(4)	2(4)
C(25)	48(6)	18(5)	29(5)	-1(4)	-8(4)	-5(4)
C(26)	43(5)	30(5)	27(5)	-2(4)	-5(5)	2(4)
C(27)	27(5)	22(5)	48(6)	-4(4)	-1(4)	-3(4)
C(28)	48(6)	22(5)	25(5)	5(4)	-2(5)	1(4)
C(29)	16(4)	23(5)	27(5)	-1(4)	2(4)	-4(4)
C(30)	32(5)	29(5)	15(4)	1(4)	-2(4)	-3(4)
C(31)	31(5)	27(5)	26(5)	4(4)	2(4)	1(4)
C(32)	29(2)	29(2)	29(2)	0(1)	0(1)	0(1)
C(33)	3(4)	16(4)	12(4)	8(3)	4(3)	4(3)
C(34)	22(5)	46(6)	19(4)	2(4)	-3(4)	-4(4)
C(35)	29(5)	54(7)	36(6)	3(5)	-7(4)	0(5)
C(36)	38(5)	19(5)	25(5)	-4(4)	-4(4)	-4(4)
C(37)	48(6)	29(5)	24(5)	2(4)	2(4)	-3(5)
C(38)	50(7)	38(6)	32(5)	13(5)	6(5)	14(5)

C(39)	54(7)	21(5)	33(5)	3(4)	-6(5)	-5(5)
C(40)	51(7)	35(6)	32(6)	0(5)	-2(5)	3(5)
C(41)	31(5)	33(6)	46(6)	5(5)	6(5)	-2(4)
C(42)	23(5)	21(5)	31(5)	-3(4)	1(4)	-3(4)
C(43)	30(5)	31(5)	33(5)	6(4)	1(4)	-2(4)
C(44)	27(5)	40(6)	30(5)	1(5)	-4(4)	-5(4)
C(45)	37(5)	39(6)	28(5)	10(4)	0(4)	-3(4)
C(46)	51(6)	32(5)	26(5)	3(4)	-4(4)	0(5)
C(47)	35(6)	26(5)	39(5)	-3(4)	2(5)	7(4)
C(48)	25(5)	41(6)	51(6)	-3(5)	-15(5)	1(4)
C(49)	22(5)	46(6)	41(6)	-15(5)	-8(4)	2(5)
C(50)	27(5)	35(6)	27(5)	4(4)	-3(4)	-3(4)
C(51)	28(5)	38(6)	25(5)	-4(4)	-6(4)	8(4)
C(52)	18(4)	54(6)	23(5)	-4(5)	-2(4)	-9(4)
C(53)	33(5)	24(5)	30(5)	-3(4)	-10(4)	7(4)
C(54)	28(5)	30(5)	36(5)	1(4)	-2(4)	8(4)
C(55)	32(5)	23(5)	30(5)	5(4)	-9(4)	2(4)
C(56)	34(6)	35(6)	39(6)	-12(5)	-5(4)	10(4)
C(57)	38(6)	40(6)	29(5)	-14(5)	6(4)	15(5)
C(58)	31(6)	26(6)	53(7)	-4(5)	-16(5)	6(4)
C(59)	30(5)	17(5)	36(5)	-3(4)	7(4)	5(4)
C(60)	35(6)	43(6)	36(6)	2(5)	-2(5)	8(5)
C(61)	58(7)	45(7)	40(6)	5(5)	8(5)	-8(6)
C(62)	68(8)	49(7)	29(6)	3(5)	-16(5)	5(6)
C(63)	47(7)	32(6)	37(6)	-4(5)	-8(5)	-4(5)

C(64)	18(5)	30(5)	26(5)	3(4)	6(4)	0(4)
C(65)	24(5)	27(5)	28(5)	0(4)	2(4)	-1(4)
C(66)	19(5)	32(5)	21(4)	-4(4)	2(3)	-8(4)
C(67)	29(5)	33(5)	20(4)	5(4)	5(4)	3(4)
C(68)	32(6)	39(6)	40(6)	9(5)	6(5)	8(5)
C(69)	3(4)	17(4)	10(4)	-4(3)	0(3)	-2(3)
C(70)	36(6)	40(6)	27(5)	-2(4)	2(4)	7(5)

---

Table H. Hydrogen coordinates (  $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^{-3}$ ) for  $\text{FeL}_5$ .

---

	x	y	z	U(eq)
H(10)	10921	2035	3315	70
H(1)	9506	4016	1718	56
H(20)	6261	1746	1793	58
H(2)	9268	4463	2505	70
H(3)	7713	4320	2921	62
H(4)	6355	3764	2535	58
H(5)	6576	3326	1747	42
H(8)	8276	4697	1079	53
H(9)	7947	5542	525	64
H(10)	7411	5309	-275	53
H(11)	7157	4232	-517	51

---

H(12)	7588	3379	23	37
H(13)	9747	3348	-35	41
H(14)	10875	2344	75	38
H(15)	10149	4113	687	40
H(16)	11928	2472	863	39
H(17)	11449	3578	1236	37
H(19)	7512	1021	1142	34
H(20)	7651	189	1715	45
H(21)	9274	-156	1988	40
H(22)	10756	362	1697	41
H(23)	10636	1230	1143	33
H(24)	8726	2336	-363	31
H(25)	9113	1924	-1145	38
H(26)	9888	898	-1235	40
H(27)	10316	302	-517	39
H(28)	9945	707	262	38
H(30A)	7479	2295	237	30
H(30B)	7166	1749	624	30
H(31A)	7086	2476	1271	34
H(31B)	6629	2896	828	34
H(32)	8587	2328	1867	35
H(33)	9364	1892	2616	13
H(34)	11601	2476	1717	35
H(35A)	11424	1421	2749	47
H(35B)	12223	1962	2577	47

H(37)	5747	1247	3939	40
H(38)	5661	353	3419	48
H(39)	4070	29	3081	43
H(40)	2561	565	3292	47
H(41)	2619	1460	3828	44
H(43)	4237	2578	5390	38
H(44)	4506	2147	6177	39
H(45)	4968	1056	6264	42
H(46)	5198	411	5564	44
H(47)	4960	845	4776	40
H(48)	5870	4262	4083	46
H(49)	5212	3816	4905	44
H(50)	6029	2707	5021	36
H(51)	7154	2472	4269	36
H(52)	7070	3455	3709	38
H(54)	4281	4851	3997	38
H(55)	3996	5719	4515	34
H(56)	2410	3728	4847	43
H(57)	2108	4631	5353	43
H(58)	2839	5640	5175	44
H(60)	4862	4202	3223	46
H(61)	4600	4611	2435	57
H(62)	2998	4403	2036	58
H(63)	1693	3843	2439	46
H(64)	1945	3490	3252	30



H(65A)	2006	3129	4145	32
H(65B)	2517	2651	3752	32
H(66A)	2474	2048	4482	29
H(66B)	2888	2644	4801	29
H(67)	6872	2253	3401	33
H(68)	3956	2639	3112	45
H(69)	4577	2010	2419	12
H(70A)	7352	1495	2589	41
H(70B)	6335	1129	2410	41

---

Table I. Torsion angles [°] for FeL<sub>5</sub>.

---

N(1)-Fe(1)-P(1)-C(31)	-86.5(4)
C(14)-Fe(1)-P(1)-C(31)	94.4(5)
C(13)-Fe(1)-P(1)-C(31)	110.3(4)
C(15)-Fe(1)-P(1)-C(31)	149.9(4)
C(17)-Fe(1)-P(1)-C(31)	178.5(4)
C(16)-Fe(1)-P(1)-C(31)	161.5(7)
P(2)-Fe(1)-P(1)-C(31)	6.8(3)
N(1)-Fe(1)-P(1)-C(7)	155.1(4)
C(14)-Fe(1)-P(1)-C(7)	-24.1(5)
C(13)-Fe(1)-P(1)-C(7)	-8.2(4)
C(15)-Fe(1)-P(1)-C(7)	31.4(4)
C(17)-Fe(1)-P(1)-C(7)	60.0(4)
C(16)-Fe(1)-P(1)-C(7)	43.0(7)
P(2)-Fe(1)-P(1)-C(7)	-111.6(3)
N(1)-Fe(1)-P(1)-C(6)	32.7(4)
C(14)-Fe(1)-P(1)-C(6)	-146.5(5)
C(13)-Fe(1)-P(1)-C(6)	-130.6(4)
C(15)-Fe(1)-P(1)-C(6)	-91.0(4)
C(17)-Fe(1)-P(1)-C(6)	-62.4(4)
C(16)-Fe(1)-P(1)-C(6)	-79.4(7)
P(2)-Fe(1)-P(1)-C(6)	126.0(3)
C(14)-Fe(1)-N(1)-C(32)	-148.9(7)
C(13)-Fe(1)-N(1)-C(32)	160.0(9)

C(15)-Fe(1)-N(1)-C(32)	125.3(8)
C(17)-Fe(1)-N(1)-C(32)	149.8(8)
C(16)-Fe(1)-N(1)-C(32)	-170.0(8)
P(1)-Fe(1)-N(1)-C(32)	31.9(8)
P(2)-Fe(1)-N(1)-C(32)	-55.7(8)
C(14)-Fe(1)-N(1)-C(34)	27.1(8)
C(13)-Fe(1)-N(1)-C(34)	-23.9(13)
C(15)-Fe(1)-N(1)-C(34)	-58.7(8)
C(17)-Fe(1)-N(1)-C(34)	-34.2(7)
C(16)-Fe(1)-N(1)-C(34)	6.0(7)
P(1)-Fe(1)-N(1)-C(34)	-152.1(7)
P(2)-Fe(1)-N(1)-C(34)	120.3(7)
O(5)-S(1)-C(1S)-F(1)	-62.9(8)
O(3)-S(1)-C(1S)-F(1)	176.3(7)
O(4)-S(1)-C(1S)-F(1)	56.9(7)
O(5)-S(1)-C(1S)-F(3)	59.7(8)
O(3)-S(1)-C(1S)-F(3)	-61.1(7)
O(4)-S(1)-C(1S)-F(3)	179.5(7)
O(5)-S(1)-C(1S)-F(2)	178.5(7)
O(3)-S(1)-C(1S)-F(2)	57.7(7)
O(4)-S(1)-C(1S)-F(2)	-61.7(7)
N(1)-Fe(1)-P(2)-C(30)	106.5(3)
C(14)-Fe(1)-P(2)-C(30)	-124.1(4)
C(13)-Fe(1)-P(2)-C(30)	-86.1(4)
C(15)-Fe(1)-P(2)-C(30)	-74.9(5)

C(17)-Fe(1)-P(2)-C(30)	-150.9(6)
C(16)-Fe(1)-P(2)-C(30)	-157.1(4)
P(1)-Fe(1)-P(2)-C(30)	12.1(3)
N(1)-Fe(1)-P(2)-C(18)	-14.0(4)
C(14)-Fe(1)-P(2)-C(18)	115.4(4)
C(13)-Fe(1)-P(2)-C(18)	153.4(4)
C(15)-Fe(1)-P(2)-C(18)	164.6(5)
C(17)-Fe(1)-P(2)-C(18)	88.6(7)
C(16)-Fe(1)-P(2)-C(18)	82.5(4)
P(1)-Fe(1)-P(2)-C(18)	-108.4(3)
N(1)-Fe(1)-P(2)-C(29)	-139.4(4)
C(14)-Fe(1)-P(2)-C(29)	-10.0(4)
C(13)-Fe(1)-P(2)-C(29)	28.0(4)
C(15)-Fe(1)-P(2)-C(29)	39.2(5)
C(17)-Fe(1)-P(2)-C(29)	-36.8(7)
C(16)-Fe(1)-P(2)-C(29)	-43.0(4)
P(1)-Fe(1)-P(2)-C(29)	126.2(3)
C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	0.7(17)
N(3)-Fe(2)-P(3)-C(53)	-158.3(4)
C(50)-Fe(2)-P(3)-C(53)	21.6(5)
C(51)-Fe(2)-P(3)-C(53)	-27.4(8)
C(48)-Fe(2)-P(3)-C(53)	-41.0(4)
C(49)-Fe(2)-P(3)-C(53)	-0.8(4)
C(52)-Fe(2)-P(3)-C(53)	-64.9(4)
P(4)-Fe(2)-P(3)-C(53)	110.2(3)

N(3)-Fe(2)-P(3)-C(65)	83.0(3)
C(50)-Fe(2)-P(3)-C(65)	-97.0(4)
C(51)-Fe(2)-P(3)-C(65)	-146.0(7)
C(48)-Fe(2)-P(3)-C(65)	-159.6(4)
C(49)-Fe(2)-P(3)-C(65)	-119.5(4)
C(52)-Fe(2)-P(3)-C(65)	176.5(4)
P(4)-Fe(2)-P(3)-C(65)	-8.4(3)
N(3)-Fe(2)-P(3)-C(59)	-34.6(4)
C(50)-Fe(2)-P(3)-C(59)	145.4(4)
C(51)-Fe(2)-P(3)-C(59)	96.4(8)
C(48)-Fe(2)-P(3)-C(59)	82.8(4)
C(49)-Fe(2)-P(3)-C(59)	123.0(4)
C(52)-Fe(2)-P(3)-C(59)	58.9(4)
P(4)-Fe(2)-P(3)-C(59)	-126.0(3)
C(50)-Fe(2)-N(3)-C(68)	161.2(7)
C(51)-Fe(2)-N(3)-C(68)	176.6(8)
C(48)-Fe(2)-N(3)-C(68)	-116.8(8)
C(49)-Fe(2)-N(3)-C(68)	-134.4(9)
C(52)-Fe(2)-N(3)-C(68)	-144.9(8)
P(3)-Fe(2)-N(3)-C(68)	-18.9(8)
P(4)-Fe(2)-N(3)-C(68)	68.3(8)
C(50)-Fe(2)-N(3)-C(67)	-9.4(9)
C(51)-Fe(2)-N(3)-C(67)	6.0(7)
C(48)-Fe(2)-N(3)-C(67)	72.6(7)
C(49)-Fe(2)-N(3)-C(67)	54.9(11)

C(52)-Fe(2)-N(3)-C(67)	44.5(7)
P(3)-Fe(2)-N(3)-C(67)	170.5(6)
P(4)-Fe(2)-N(3)-C(67)	-102.3(6)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-1.4(18)
N(3)-Fe(2)-P(4)-C(36)	8.2(4)
C(50)-Fe(2)-P(4)-C(36)	-127.2(4)
C(51)-Fe(2)-P(4)-C(36)	-90.5(4)
C(48)-Fe(2)-P(4)-C(36)	-162.3(6)
C(49)-Fe(2)-P(4)-C(36)	-161.7(4)
C(52)-Fe(2)-P(4)-C(36)	-83.4(5)
P(3)-Fe(2)-P(4)-C(36)	103.9(3)
N(3)-Fe(2)-P(4)-C(42)	135.9(4)
C(50)-Fe(2)-P(4)-C(42)	0.5(4)
C(51)-Fe(2)-P(4)-C(42)	37.2(4)
C(48)-Fe(2)-P(4)-C(42)	-34.6(6)
C(49)-Fe(2)-P(4)-C(42)	-34.0(4)
C(52)-Fe(2)-P(4)-C(42)	44.3(6)
P(3)-Fe(2)-P(4)-C(42)	-128.4(3)
N(3)-Fe(2)-P(4)-C(66)	-109.7(3)
C(50)-Fe(2)-P(4)-C(66)	114.9(4)
C(51)-Fe(2)-P(4)-C(66)	151.6(4)
C(48)-Fe(2)-P(4)-C(66)	79.8(6)
C(49)-Fe(2)-P(4)-C(66)	80.3(4)
C(52)-Fe(2)-P(4)-C(66)	158.7(5)
P(3)-Fe(2)-P(4)-C(66)	-14.1(3)

C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	1.0(17)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	0.1(15)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	0.4(15)
C(2)-C(1)-C(6)-P(1)	-179.2(8)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	-0.8(13)
C(4)-C(5)-C(6)-P(1)	178.8(7)
C(31)-P(1)-C(6)-C(1)	163.7(8)
C(7)-P(1)-C(6)-C(1)	-88.2(8)
Fe(1)-P(1)-C(6)-C(1)	40.9(8)
C(31)-P(1)-C(6)-C(5)	-16.0(8)
C(7)-P(1)-C(6)-C(5)	92.1(8)
Fe(1)-P(1)-C(6)-C(5)	-138.7(6)
C(31)-P(1)-C(7)-C(12)	-47.4(8)
C(6)-P(1)-C(7)-C(12)	-155.6(7)
Fe(1)-P(1)-C(7)-C(12)	74.8(7)
C(31)-P(1)-C(7)-C(8)	137.8(8)
C(6)-P(1)-C(7)-C(8)	29.7(8)
Fe(1)-P(1)-C(7)-C(8)	-100.0(7)
C(12)-C(7)-C(8)-C(9)	0.3(15)
P(1)-C(7)-C(8)-C(9)	175.1(8)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	0.6(16)
F(4)-C(2S)-S(10)-O(8)	176.1(9)
F(6)-C(2S)-S(10)-O(8)	51.8(11)
F(5)-C(2S)-S(10)-O(8)	-64.2(10)
F(4)-C(2S)-S(10)-O(6)	-62.9(11)

F(6)-C(2S)-S(10)-O(6)	172.9(9)
F(5)-C(2S)-S(10)-O(6)	56.9(11)
F(4)-C(2S)-S(10)-O(7)	59.0(10)
F(6)-C(2S)-S(10)-O(7)	-65.3(11)
F(5)-C(2S)-S(10)-O(7)	178.8(9)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	0.6(16)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	-2.8(15)
C(8)-C(7)-C(12)-C(11)	-2.5(13)
P(1)-C(7)-C(12)-C(11)	-177.3(7)
C(10)-C(11)-C(12)-C(7)	3.7(14)
N(1)-Fe(1)-C(13)-C(14)	69.6(10)
C(15)-Fe(1)-C(13)-C(14)	116.9(8)
C(17)-Fe(1)-C(13)-C(14)	80.8(5)
C(16)-Fe(1)-C(13)-C(14)	37.0(5)
P(1)-Fe(1)-C(13)-C(14)	-162.8(5)
P(2)-Fe(1)-C(13)-C(14)	-73.5(5)
N(1)-Fe(1)-C(13)-C(15)	-47.3(11)
C(14)-Fe(1)-C(13)-C(15)	-116.9(7)
C(17)-Fe(1)-C(13)-C(15)	-36.2(5)
C(16)-Fe(1)-C(13)-C(15)	-80.0(6)
P(1)-Fe(1)-C(13)-C(15)	80.2(5)
P(2)-Fe(1)-C(13)-C(15)	169.6(5)
C(15)-C(13)-C(14)-C(16)	0.8(9)
Fe(1)-C(13)-C(14)-C(16)	-60.4(6)
C(15)-C(13)-C(14)-Fe(1)	61.2(6)



N(1)-Fe(1)-C(14)-C(16)	-34.2(7)
C(13)-Fe(1)-C(14)-C(16)	119.8(8)
C(15)-Fe(1)-C(14)-C(16)	80.9(6)
C(17)-Fe(1)-C(14)-C(16)	38.6(5)
P(1)-Fe(1)-C(14)-C(16)	144.7(4)
P(2)-Fe(1)-C(14)-C(16)	-128.9(5)
N(1)-Fe(1)-C(14)-C(13)	-153.9(5)
C(15)-Fe(1)-C(14)-C(13)	-38.9(5)
C(17)-Fe(1)-C(14)-C(13)	-81.2(5)
C(16)-Fe(1)-C(14)-C(13)	-119.8(8)
P(1)-Fe(1)-C(14)-C(13)	25.0(7)
P(2)-Fe(1)-C(14)-C(13)	111.3(5)
C(14)-C(13)-C(15)-C(17)	-0.9(9)
Fe(1)-C(13)-C(15)-C(17)	60.0(6)
C(14)-C(13)-C(15)-Fe(1)	-60.9(6)
N(1)-Fe(1)-C(15)-C(17)	41.6(6)
C(14)-Fe(1)-C(15)-C(17)	-81.2(6)
C(13)-Fe(1)-C(15)-C(17)	-119.8(8)
C(16)-Fe(1)-C(15)-C(17)	-37.7(5)
P(1)-Fe(1)-C(15)-C(17)	137.3(5)
P(2)-Fe(1)-C(15)-C(17)	-136.7(5)
N(1)-Fe(1)-C(15)-C(13)	161.3(5)
C(14)-Fe(1)-C(15)-C(13)	38.6(5)
C(17)-Fe(1)-C(15)-C(13)	119.8(8)
C(16)-Fe(1)-C(15)-C(13)	82.1(6)

P(1)-Fe(1)-C(15)-C(13)	-103.0(5)
P(2)-Fe(1)-C(15)-C(13)	-17.0(7)
C(13)-C(14)-C(16)-C(17)	-0.4(9)
Fe(1)-C(14)-C(16)-C(17)	-60.2(6)
C(13)-C(14)-C(16)-Fe(1)	59.9(6)
N(1)-Fe(1)-C(16)-C(14)	154.1(5)
C(13)-Fe(1)-C(16)-C(14)	-37.2(5)
C(15)-Fe(1)-C(16)-C(14)	-81.1(6)
C(17)-Fe(1)-C(16)-C(14)	-117.4(8)
P(1)-Fe(1)-C(16)-C(14)	-93.8(8)
P(2)-Fe(1)-C(16)-C(14)	58.3(6)
N(1)-Fe(1)-C(16)-C(17)	-88.4(5)
C(14)-Fe(1)-C(16)-C(17)	117.4(8)
C(13)-Fe(1)-C(16)-C(17)	80.3(5)
C(15)-Fe(1)-C(16)-C(17)	36.3(5)
P(1)-Fe(1)-C(16)-C(17)	23.7(9)
P(2)-Fe(1)-C(16)-C(17)	175.8(4)
C(13)-C(15)-C(17)-C(16)	0.7(9)
Fe(1)-C(15)-C(17)-C(16)	59.8(6)
C(13)-C(15)-C(17)-Fe(1)	-59.1(6)
C(14)-C(16)-C(17)-C(15)	-0.2(9)
Fe(1)-C(16)-C(17)-C(15)	-60.2(6)
C(14)-C(16)-C(17)-Fe(1)	59.9(5)
N(1)-Fe(1)-C(17)-C(15)	-146.4(5)
C(14)-Fe(1)-C(17)-C(15)	81.4(6)

C(13)-Fe(1)-C(17)-C(15)	37.7(5)
C(16)-Fe(1)-C(17)-C(15)	119.6(7)
P(1)-Fe(1)-C(17)-C(15)	-50.0(6)
P(2)-Fe(1)-C(17)-C(15)	110.8(6)
N(1)-Fe(1)-C(17)-C(16)	94.1(5)
C(14)-Fe(1)-C(17)-C(16)	-38.2(5)
C(13)-Fe(1)-C(17)-C(16)	-81.9(5)
C(15)-Fe(1)-C(17)-C(16)	-119.6(7)
P(1)-Fe(1)-C(17)-C(16)	-169.5(4)
P(2)-Fe(1)-C(17)-C(16)	-8.8(9)
C(30)-P(2)-C(18)-C(19)	5.6(8)
C(29)-P(2)-C(18)-C(19)	-99.8(8)
Fe(1)-P(2)-C(18)-C(19)	127.0(7)
C(30)-P(2)-C(18)-C(23)	-171.5(6)
C(29)-P(2)-C(18)-C(23)	83.1(7)
Fe(1)-P(2)-C(18)-C(23)	-50.0(7)
C(23)-C(18)-C(19)-C(20)	0.6(13)
P(2)-C(18)-C(19)-C(20)	-176.4(7)
C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	-1.5(14)
C(19)-C(20)-C(21)-C(22)	0.9(14)
C(20)-C(21)-C(22)-C(23)	0.4(14)
C(21)-C(22)-C(23)-C(18)	-1.3(13)
C(19)-C(18)-C(23)-C(22)	0.8(12)
P(2)-C(18)-C(23)-C(22)	178.0(6)
C(29)-C(24)-C(25)-C(26)	-0.6(13)

C(24)-C(25)-C(26)-C(27)	-1.2(13)
C(25)-C(26)-C(27)-C(28)	1.0(13)
C(26)-C(27)-C(28)-C(29)	1.0(13)
C(27)-C(28)-C(29)-C(24)	-2.9(13)
C(27)-C(28)-C(29)-P(2)	-177.3(6)
C(25)-C(24)-C(29)-C(28)	2.7(12)
C(25)-C(24)-C(29)-P(2)	177.3(6)
C(30)-P(2)-C(29)-C(28)	-131.3(7)
C(18)-P(2)-C(29)-C(28)	-21.0(8)
Fe(1)-P(2)-C(29)-C(28)	110.3(7)
C(30)-P(2)-C(29)-C(24)	54.2(7)
C(18)-P(2)-C(29)-C(24)	164.5(6)
Fe(1)-P(2)-C(29)-C(24)	-64.2(7)
C(18)-P(2)-C(30)-C(31)	93.3(6)
C(29)-P(2)-C(30)-C(31)	-159.0(6)
Fe(1)-P(2)-C(30)-C(31)	-32.9(6)
P(2)-C(30)-C(31)-P(1)	38.2(7)
C(7)-P(1)-C(31)-C(30)	97.8(6)
C(6)-P(1)-C(31)-C(30)	-154.9(5)
Fe(1)-P(1)-C(31)-C(30)	-28.0(6)
C(34)-N(1)-C(32)-C(33)	-2.4(9)
Fe(1)-N(1)-C(32)-C(33)	174.4(5)
C(34)-N(2)-C(33)-C(32)	-0.7(10)
C(35)-N(2)-C(33)-C(32)	-179.0(8)
N(1)-C(32)-C(33)-N(2)	2.0(10)

C(33)-N(2)-C(34)-N(1)	-0.7(11)
C(35)-N(2)-C(34)-N(1)	177.4(9)
C(32)-N(1)-C(34)-N(2)	1.9(9)
Fe(1)-N(1)-C(34)-N(2)	-175.0(6)
C(33)-N(2)-C(35)-O(1)	-60.9(12)
C(34)-N(2)-C(35)-O(1)	121.2(10)
C(42)-P(4)-C(36)-C(37)	-75.7(7)
C(66)-P(4)-C(36)-C(37)	-179.4(7)
Fe(2)-P(4)-C(36)-C(37)	61.1(7)
C(42)-P(4)-C(36)-C(41)	108.5(7)
C(66)-P(4)-C(36)-C(41)	4.9(8)
Fe(2)-P(4)-C(36)-C(41)	-114.6(7)
C(41)-C(36)-C(37)-C(38)	-3.5(12)
P(4)-C(36)-C(37)-C(38)	-179.4(6)
C(36)-C(37)-C(38)-C(39)	2.7(13)
C(37)-C(38)-C(39)-C(40)	-1.2(13)
C(38)-C(39)-C(40)-C(41)	0.6(14)
C(39)-C(40)-C(41)-C(36)	-1.5(14)
C(37)-C(36)-C(41)-C(40)	2.9(13)
P(4)-C(36)-C(41)-C(40)	178.7(7)
C(36)-P(4)-C(42)-C(43)	-165.3(6)
C(66)-P(4)-C(42)-C(43)	-57.2(7)
Fe(2)-P(4)-C(42)-C(43)	61.5(7)
C(36)-P(4)-C(42)-C(47)	15.4(8)
C(66)-P(4)-C(42)-C(47)	123.5(7)

Fe(2)-P(4)-C(42)-C(47)	-117.9(7)
C(47)-C(42)-C(43)-C(44)	-1.3(12)
P(4)-C(42)-C(43)-C(44)	179.3(7)
C(42)-C(43)-C(44)-C(45)	-0.1(13)
C(43)-C(44)-C(45)-C(46)	0.9(13)
C(44)-C(45)-C(46)-C(47)	-0.3(14)
C(45)-C(46)-C(47)-C(42)	-1.2(14)
C(43)-C(42)-C(47)-C(46)	2.0(13)
P(4)-C(42)-C(47)-C(46)	-178.7(7)
N(3)-Fe(2)-C(48)-C(52)	-49.3(6)
C(50)-Fe(2)-C(48)-C(52)	81.1(6)
C(51)-Fe(2)-C(48)-C(52)	37.1(5)
C(49)-Fe(2)-C(48)-C(52)	119.2(8)
P(3)-Fe(2)-C(48)-C(52)	-148.0(5)
P(4)-Fe(2)-C(48)-C(52)	120.0(6)
N(3)-Fe(2)-C(48)-C(49)	-168.5(5)
C(50)-Fe(2)-C(48)-C(49)	-38.2(5)
C(51)-Fe(2)-C(48)-C(49)	-82.1(6)
C(52)-Fe(2)-C(48)-C(49)	-119.2(8)
P(3)-Fe(2)-C(48)-C(49)	92.7(5)
P(4)-Fe(2)-C(48)-C(49)	0.8(9)
C(52)-C(48)-C(49)-C(50)	-0.3(10)
Fe(2)-C(48)-C(49)-C(50)	60.8(6)
C(52)-C(48)-C(49)-Fe(2)	-61.1(6)
N(3)-Fe(2)-C(49)-C(50)	-92.2(9)

C(51)-Fe(2)-C(49)-C(50)	-37.7(5)
C(48)-Fe(2)-C(49)-C(50)	-117.1(7)
C(52)-Fe(2)-C(49)-C(50)	-80.8(5)
P(3)-Fe(2)-C(49)-C(50)	152.1(5)
P(4)-Fe(2)-C(49)-C(50)	63.3(5)
N(3)-Fe(2)-C(49)-C(48)	24.9(10)
C(50)-Fe(2)-C(49)-C(48)	117.1(7)
C(51)-Fe(2)-C(49)-C(48)	79.4(6)
C(52)-Fe(2)-C(49)-C(48)	36.3(5)
P(3)-Fe(2)-C(49)-C(48)	-90.8(5)
P(4)-Fe(2)-C(49)-C(48)	-179.6(4)
C(48)-C(49)-C(50)-C(51)	-0.5(9)
Fe(2)-C(49)-C(50)-C(51)	60.1(6)
C(48)-C(49)-C(50)-Fe(2)	-60.7(6)
N(3)-Fe(2)-C(50)-C(49)	143.1(5)
C(51)-Fe(2)-C(50)-C(49)	118.9(8)
C(48)-Fe(2)-C(50)-C(49)	38.8(5)
C(52)-Fe(2)-C(50)-C(49)	80.9(6)
P(3)-Fe(2)-C(50)-C(49)	-36.8(6)
P(4)-Fe(2)-C(50)-C(49)	-123.6(5)
N(3)-Fe(2)-C(50)-C(51)	24.2(7)
C(48)-Fe(2)-C(50)-C(51)	-80.1(6)
C(49)-Fe(2)-C(50)-C(51)	-118.9(8)
C(52)-Fe(2)-C(50)-C(51)	-38.0(5)
P(3)-Fe(2)-C(50)-C(51)	-155.7(4)

P(4)-Fe(2)-C(50)-C(51)	117.5(5)
C(49)-C(50)-C(51)-C(52)	1.2(9)
Fe(2)-C(50)-C(51)-C(52)	61.6(6)
C(49)-C(50)-C(51)-Fe(2)	-60.4(6)
N(3)-Fe(2)-C(51)-C(52)	79.5(5)
C(50)-Fe(2)-C(51)-C(52)	-117.4(7)
C(48)-Fe(2)-C(51)-C(52)	-36.3(5)
C(49)-Fe(2)-C(51)-C(52)	-80.2(6)
P(3)-Fe(2)-C(51)-C(52)	-51.2(9)
P(4)-Fe(2)-C(51)-C(52)	173.9(4)
N(3)-Fe(2)-C(51)-C(50)	-163.1(5)
C(48)-Fe(2)-C(51)-C(50)	81.1(6)
C(49)-Fe(2)-C(51)-C(50)	37.2(5)
C(52)-Fe(2)-C(51)-C(50)	117.4(7)
P(3)-Fe(2)-C(51)-C(50)	66.2(9)
P(4)-Fe(2)-C(51)-C(50)	-68.7(5)
C(49)-C(48)-C(52)-C(51)	1.0(10)
Fe(2)-C(48)-C(52)-C(51)	-59.3(6)
C(49)-C(48)-C(52)-Fe(2)	60.3(6)
C(50)-C(51)-C(52)-C(48)	-1.4(9)
Fe(2)-C(51)-C(52)-C(48)	59.6(6)
C(50)-C(51)-C(52)-Fe(2)	-60.9(6)
N(3)-Fe(2)-C(52)-C(48)	137.3(5)
C(50)-Fe(2)-C(52)-C(48)	-81.1(6)
C(51)-Fe(2)-C(52)-C(48)	-119.7(7)



C(49)-Fe(2)-C(52)-C(48)	-37.9(5)
P(3)-Fe(2)-C(52)-C(48)	40.6(6)
P(4)-Fe(2)-C(52)-C(48)	-130.4(5)
N(3)-Fe(2)-C(52)-C(51)	-103.0(5)
C(50)-Fe(2)-C(52)-C(51)	38.6(5)
C(48)-Fe(2)-C(52)-C(51)	119.7(7)
C(49)-Fe(2)-C(52)-C(51)	81.8(5)
P(3)-Fe(2)-C(52)-C(51)	160.3(4)
P(4)-Fe(2)-C(52)-C(51)	-10.7(8)
C(65)-P(3)-C(53)-C(56)	22.4(8)
C(59)-P(3)-C(53)-C(56)	129.5(7)
Fe(2)-P(3)-C(53)-C(56)	-98.5(7)
C(65)-P(3)-C(53)-C(54)	-160.3(7)
C(59)-P(3)-C(53)-C(54)	-53.2(8)
Fe(2)-P(3)-C(53)-C(54)	78.7(7)
C(56)-C(53)-C(54)-C(55)	0.8(12)
P(3)-C(53)-C(54)-C(55)	-176.7(6)
C(53)-C(54)-C(55)-C(58)	-2.5(13)
C(54)-C(53)-C(56)-C(57)	0.1(12)
P(3)-C(53)-C(56)-C(57)	177.4(7)
C(53)-C(56)-C(57)-C(58)	0.7(14)
C(56)-C(57)-C(58)-C(55)	-2.3(14)
C(54)-C(55)-C(58)-C(57)	3.2(13)
C(53)-P(3)-C(59)-C(60)	88.5(8)
C(65)-P(3)-C(59)-C(60)	-163.0(7)

Fe(2)-P(3)-C(59)-C(60)	-42.3(8)
C(53)-P(3)-C(59)-C(64)	-95.5(7)
C(65)-P(3)-C(59)-C(64)	13.0(8)
Fe(2)-P(3)-C(59)-C(64)	133.8(6)
C(64)-C(59)-C(60)-C(61)	1.8(14)
P(3)-C(59)-C(60)-C(61)	178.1(7)
C(59)-C(60)-C(61)-C(62)	-2.6(15)
C(60)-C(61)-C(62)-C(63)	1.4(16)
C(61)-C(62)-C(63)-C(64)	0.6(16)
C(62)-C(63)-C(64)-C(59)	-1.5(14)
C(60)-C(59)-C(64)-C(63)	0.3(13)
P(3)-C(59)-C(64)-C(63)	-175.8(7)
C(53)-P(3)-C(65)-C(66)	-91.9(6)
C(59)-P(3)-C(65)-C(66)	161.5(5)
Fe(2)-P(3)-C(65)-C(66)	34.2(6)
P(3)-C(65)-C(66)-P(4)	-45.7(6)
C(36)-P(4)-C(66)-C(65)	-86.1(6)
C(42)-P(4)-C(66)-C(65)	167.5(5)
Fe(2)-P(4)-C(66)-C(65)	38.6(6)
C(69)-N(4)-C(67)-N(3)	0.3(9)
C(70)-N(4)-C(67)-N(3)	-177.0(9)
C(68)-N(3)-C(67)-N(4)	0.0(9)
Fe(2)-N(3)-C(67)-N(4)	172.6(6)
C(67)-N(3)-C(68)-C(69)	-0.3(10)
Fe(2)-N(3)-C(68)-C(69)	-172.4(5)

N(3)-C(68)-C(69)-N(4)	0.5(10)
C(67)-N(4)-C(69)-C(68)	-0.4(9)
C(70)-N(4)-C(69)-C(68)	177.1(8)
C(67)-N(4)-C(70)-O(2)	-120.8(10)
C(69)-N(4)-C(70)-O(2)	62.4(11)

---

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table J. Hydrogen bonds for FeL<sub>5</sub> [Å and °].

---

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
O(2)-H(2O)...O(3)#1	0.82	2.00	2.814(9)	174.0
O(2)-H(2O)...S(1)#1	0.82	3.01	3.799(7)	162.1

---

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 x-1,y,z